This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

A propos de ce livre

Ceci est une copie numérique d'un ouvrage conservé depuis des générations dans les rayonnages d'une bibliothèque avant d'être numérisé avec précaution par Google dans le cadre d'un projet visant à permettre aux internautes de découvrir l'ensemble du patrimoine littéraire mondial en ligne.

Ce livre étant relativement ancien, il n'est plus protégé par la loi sur les droits d'auteur et appartient à présent au domaine public. L'expression "appartenir au domaine public" signifie que le livre en question n'a jamais été soumis aux droits d'auteur ou que ses droits légaux sont arrivés à expiration. Les conditions requises pour qu'un livre tombe dans le domaine public peuvent varier d'un pays à l'autre. Les livres libres de droit sont autant de liens avec le passé. Ils sont les témoins de la richesse de notre histoire, de notre patrimoine culturel et de la connaissance humaine et sont trop souvent difficilement accessibles au public.

Les notes de bas de page et autres annotations en marge du texte présentes dans le volume original sont reprises dans ce fichier, comme un souvenir du long chemin parcouru par l'ouvrage depuis la maison d'édition en passant par la bibliothèque pour finalement se retrouver entre vos mains.

Consignes d'utilisation

Google est fier de travailler en partenariat avec des bibliothèques à la numérisation des ouvrages appartenant au domaine public et de les rendre ainsi accessibles à tous. Ces livres sont en effet la propriété de tous et de toutes et nous sommes tout simplement les gardiens de ce patrimoine. Il s'agit toutefois d'un projet coûteux. Par conséquent et en vue de poursuivre la diffusion de ces ressources inépuisables, nous avons pris les dispositions nécessaires afin de prévenir les éventuels abus auxquels pourraient se livrer des sites marchands tiers, notamment en instaurant des contraintes techniques relatives aux requêtes automatisées.

Nous vous demandons également de:

+ *Ne pas utiliser les fichiers à des fins commerciales* Nous avons conçu le programme Google Recherche de Livres à l'usage des particuliers. Nous vous demandons donc d'utiliser uniquement ces fichiers à des fins personnelles. Ils ne sauraient en effet être employés dans un quelconque but commercial.

+ *Ne pas procéder à des requêtes automatisées* N'envoyez aucune requête automatisée quelle qu'elle soit au système Google. Si vous effectuez des recherches concernant les logiciels de traduction, la reconnaissance optique de caractères ou tout autre domaine nécessitant de disposer d'importantes quantités de texte, n'hésitez pas à nous contacter. Nous encourageons pour la réalisation de ce type de travaux l'utilisation des ouvrages et documents appartenant au domaine public et serions heureux de vous être utile.

+ *Ne pas supprimer l'attribution* Le filigrane Google contenu dans chaque fichier est indispensable pour informer les internautes de notre projet et leur permettre d'accéder à davantage de documents par l'intermédiaire du Programme Google Recherche de Livres. Ne le supprimez en aucun cas.

+ *Rester dans la légalité* Quelle que soit l'utilisation que vous comptez faire des fichiers, n'oubliez pas qu'il est de votre responsabilité de veiller à respecter la loi. Si un ouvrage appartient au domaine public américain, n'en déduisez pas pour autant qu'il en va de même dans les autres pays. La durée légale des droits d'auteur d'un livre varie d'un pays à l'autre. Nous ne sommes donc pas en mesure de répertorier les ouvrages dont l'utilisation est autorisée et ceux dont elle ne l'est pas. Ne croyez pas que le simple fait d'afficher un livre sur Google Recherche de Livres signifie que celui-ci peut être utilisé de quelque façon que ce soit dans le monde entier. La condamnation à laquelle vous vous exposeriez en cas de violation des droits d'auteur peut être sévère.

À propos du service Google Recherche de Livres

En favorisant la recherche et l'accès à un nombre croissant de livres disponibles dans de nombreuses langues, dont le français, Google souhaite contribuer à promouvoir la diversité culturelle grâce à Google Recherche de Livres. En effet, le Programme Google Recherche de Livres permet aux internautes de découvrir le patrimoine littéraire mondial, tout en aidant les auteurs et les éditeurs à élargir leur public. Vous pouvez effectuer des recherches en ligne dans le texte intégral de cet ouvrage à l'adresse `http://books.google.com`

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
F187 .L28 1897 STOR
Les capsules surrenales.
24503309597

LANE

MEDICAL LIBRARY

LEVI COOPER LANE FUND

Librairie F. ALCAN, 108, Boul. St-Germain. PARIS
Majoration provisoire
20 °/₀ du prix marqué

LES

CAPSULES SURRÉNALES

LES

CAPSULES SURRÉNALES

PAR

PAUL LANGLOIS

CHEF DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

Extrait du Tome IV des *Travaux du Laboratoire de Physiologie*
de M. CHARLES RICHET

LANE LIBRARY

PARIS

ANCIENNE LIBRAIRIE GERMER BAILLIÈRE ET Cie
FÉLIX ALCAN, ÉDITEUR
108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 108

1897

110

LANE LIBRARY

187
L28
1897

A LA MÉMOIRE

DU

PROFESSEUR BROWN-SÉQUARD

En dédiant ce travail à la mémoire du regretté professeur Brown-Séquard, j'accomplis un devoir de reconnaissance envers le Physiologiste qui, dès 1856, a montré l'importance fonctionnelle des capsules surrénales, et envers le Maître dévoué qui m'a prodigué ses conseils et ses encouragements.

A MON CHER MAITRE

CH. RICHET

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

BIBLIOGRAPHIE

ABRÉVIATIONS

Archives de Physiologie normale et pathologique (Paris)	*A. d. P.*
Archives italiennes de Biologie (Turin)	*A. i. B.*
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie (Leipzig)	*A. P. P.*
Archiv für Anatomie und Physiologie (Berlin)	*A. A. P.*
Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie de Paris	*B. B.*
Centralblatt für Physiologie (Leipzig et Vienne)	*C. P.*
Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences de Paris	*C R.*
Journal of Physiology (Cambridge)	*J. P.*
Sitzungsberichte der k. Ak. der Wissench. Wien	*Ac. W.*
Dissertation inaugurale ou thèse de Doctorat	*D.*
Capsules surrénales	C. S.
Nebennieren	N.
Suprarenales Bodies	S. B.

1 à 9. — Abelous et Langlois.

1. + *Note sur la fonction des C. S. chez la grenouille.* B. B., p. 292, 1891.
2. + *La mort de la grenouille après destruction des C. S.* B. B., p. 835, 1891.
3. + *Sur les fonctions des C. S. chez la grenouille.* A. d. P., p. 269, 1892.
4. + *Fonctions des C. S. chez les cobayes.* A. d. P., p. 465, 1892.
5. + *La fatigue chez les addisoniens.* A. d. P., p. 721, 1892.
6. + *Action toxique du sang des mammifères après destruction des C. S.* B. B., p. 165, 1892.
7. + *Destruction des C. S. chez le cobaye.* B. B., p. 388, 1892.
8. + *Toxicité de l'extrait alcoolique du muscle de gr. privées de C. S.* B. B., p. 490, 1892.
9. + *Maladie d'Addison. Tracé ergographique. Diurèse.* B. B., p. 623, 1892.

10. — Chassevant et Langlois.

10. + *Des gaz du sang efférent des C. S.* B. B., p. 700, 1893.

1. Les mémoires précédés du signe + ont seuls été consultés dans le texte.

11 à 14. — Charrin et Langlois.

11. + *Lésion des C. S. dans l'infection.* B. B., p. 812, 1893.
12. + *Action antitoxique du tissu des C. S.* B. B., p. 410, 1894.
13. + *Hypertrophie des C. S. par infection expérimentale.* B. B., p. 131, 1896.
14. + *Du rôle des C. S. dans la résistance à certaines infections.* B. B., p. 708, 1896.

15 à 20. — Langlois.

15. + *Destruction des C. S. chez le chien.* B. B., p. 444, 1893.
16. + *Destruction des C. S. chez le chien.* A. d. P., p. 488, 1893.
17. + *Des altérations fonctionnelles des C. S.* B. B., p. 942, 1896.
18. + *De l'Opothérapie dans la maladie d'Addison.* Presse médicale, 19 septembre 1896.
19. + *Maladie d'Addison.* Art. **Addison** du Dictionnaire de Physiologie de Richet, 1895.
20. + *Physiopathologie des capsules surrénales.* A. d. P., 1897, p. 125.

21. + **Abelous.** *La physiologie des glandes à sécrétion interne.* Revue générale des Sciences, 1893.
22. + *Greffes de C. S.* B. B., 12 nov. 1892.
23. + *Des rapports de la fatigue avec les fonctions des C. S.* A. d. P., octobre 1893.
24. + *Contribution à l'étude de la fatigue.* A. d. P., juillet 1893.
25. + *Sur l'action antitoxique des C. S.* B. B., 15 juin 1895.
26. + **Addison.** *On the Constitutional and Local Effects of Disease of the S. B.* London, 1855.
27. + **Albanèse.** *Recherches sur la fonction des C. S.* A. i. B., 1892, p. 49.
28. + *La fatigue chez les animaux privés de C. S.* A. i. B., 1892, p. 338.
29. — **Alexander.** *Untersuchungen über die N. und ihre Beziehungen zum Nervensystem.* Beitr. z. path. Anat. und allg. Path., p. 145, 1891.
30. + **Alezais et Arnaud.** *Recherches expérimentales sur la toxicité des C. S.* Marseille médical, 1889, p. 637, 1890, p. 81, 225.
31. + *Sur les caractères du sang efférent des C. S.* Ibidem, 1891, p. 393.
32. + *Recherches expérimentales sur les C. S.* Ibidem, 1891, 11, 94, 131, 195.
33. + *Étude sur la tuberculose des C. S. et de ses rapports avec la maladie d'Addison.* R. de médecine, XI, p. 283-326. Paris, 1891.
34. — **Arnold.** *Ein Beitrag zu der Structur und den Chemismus der* N. Arch. f. path. Anat. 1886, p. 64.
35. + **Arren.** *Essai sur les C. S.* D. Paris, 1894.
36. + **Barbier.** *Des rapports entre les lésions des C. S., les lésions nerveuses et la maladie d'Addison.* Gaz méd. de Paris, 1892, p. 337, 344.
37. — **Beier.** *Unters. über der Vorkommen von Gallensaure und Hippursäure in den N.* Inaug. Diss. Dorpat, 1891.
38. — **Berdach et Pal.** *Zur Pathologie der N.* Berl. kl. Wochenschrift, 29 oct. 1894.

39. — **Berdach.** *Zur Pathologie der N.* Wiener med. Wochenschrift, 22 décembre 1894.
40. — **Berdès.** *Contribution à l'étude des tumeurs des C. S.* Archives de méd. expérimentale, IV, 1892.
41. + **Bergmann.** *Dissertatio de glandulis suprarenalibus.* Göttingen, 1839.
42. — **Berruti et Perosino.** Giornale dell' Accademia medico-chirurgica di Torino, 1857. Giornale di medicina veterinaria, 1857. Annales de médecine vétérinaire, Luglio, 1857. *Note sulle C. S.* Giornale della R. Academia med. chirurgicale di Torino, 12 giugno 1863, p. 357.
43. — **Besnier.** *Dégénérescence cancéreuse complète des deux C. S.* Bul. Soc. anatomique de Paris, 1850.
44. + **Bichat.** *Anatomie générale.* Paris, 1801.
45. + **Bield.** *Communication in Gesellschaft der Aerzte in Wien,* 21 fév. 1896.
46. + **Blanchard.** *Note sur l'histoire de la découverte de la C. S.* B. B. Paris, 1882, p. 327 et Progrès médical 1882, p. 409.
47. + **Boinet.** *Résistance à la fatigue de onze rats décapsulés depuis cinq et six mois.* B. B., 6 août 1895.
48. + *Nouvelles recherches sur la résistance à la fatigue de rats décapsulés depuis longtemps.* B. B., avril 1895.
49. + *Ablation des capsules vraies et accessoires chez le rat d'égout.* B. B., 29 juin 1895.
50. + *Maladie d'Addison expérimentale chez le rat d'égout.* B. B., 1er fév. 1896.
51. + *Résultats éloignés de vingt-cinq ablations de C. S.* B. B., 9 mars 1896.
52. + *Action antitoxique des C. S. sur la neurine.* B. B., 21 mars 1896.
53. — **Brandt.** *Ueber den Zusammenhang der Glandula suprarenalis mit dem Parovarium resp. der Epididymis bei Hühnern.* Biol. Centralblatt. 1889-90, p. 522.
54. — **Braun.** *Bau und Entwicklung der N. bei Reptilien.* Arbeiten aus d. Zoolog-Zoot. Institut in Wurzburg, t. V, p. 1-30, 1882.
55. — **Brin.** *De l'évolution des tumeurs propres à la C. S.* D. Paris, 1892.
56. — **A. von Brunn.** *Ein Beitrag zur Kenntniss des feineren Baues und der Entwickl. der N.* Archiv für mikrosk. Anatomie, Bd. VIII, H. IV, p. 618-639, 1879.
57. — *Ueber das Vorkommen organischer Muskelfasern in den N.* Nachrichten von der K. Gesellschaft. d. Wiss. Göttingen, p. 421-422, 1873.
58. + **Brown-Séquard.** *Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des C. S.* C. R., 1856, p. 422-425 et 542.
59. + *Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des C. S.* Archives générales de médecine, 1856.
60. + *Recherches expérimentales sur la physiologie des C. S.* Moniteur des hôpitaux. Paris, 1856.
61. + *Nouvelles recherches sur l'importance des fonctions des C. S.* Journal de physiologie, 1858, t. I, p. 160-173.
62. + *Influence de l'extrait aqueux de C. S. sur les cobayes presque mourants à la suite de l'ablation de ces organes.* B. B., p. 410, 1892.
63. + *Influence heureuse de la transfusion du sang normal après l'extirpation des C. S. chez le cobaye.* B. B., 1893, p. 467.
64. + **Caillau.** *Notice sur les C. S., suivie d'un discours de* Montesquieu *prononcé en* 1718. Annales de la Société de médecine de Montpellier, 1819.
65. — **Canalis.** *Contribution à l'étude du développement et de l'*

des C. S. Internationale Monatschrift für Anatomie. Bd IV, n° 7 et 8, p. 312-335. 1887.

66. + **Carbone.** *Neurine et C. S.* A. i. B., XXII, 3, p. 122.
67. + **Carus.** *Traité élémentaire d'anatomie comparée.* Paris, 1835, t. II, p. 291.
68. + **Chauffard.** *L'intoxication addisonienne.* Sem. méd., 14 février 1894.
69. + **Caussade.** *Sur les effets de l'injection sous-cutanée d'extrait de C. S. chez les animaux.* B. B., 18 janvier 1896.
70. + **Charrin.** *Les toxines; mécanisme de leur action.* Rev. générale des sciences, 15 janvier 1895, p. 24-32.

Charrin et Langlois. Voir n°s 11, 12, 13, 14.

Chassevant et Langlois. Voir n° 10.

71. — **Creighton.** *A theory of the homology of the S. B. based on observation.* Journ. of Anat. and Phys., vol. XIII.
72. — *Points of ressemblance between the S. B. of the horse and dog and certain occasional structures in the ovary.* Proc. Roy. Soc. London. 1877-1878, XXVI, 500-504.
73. — **Churton.** *On the effects of total and of partial destruction of the S. B.* Lancet. Lond., 1886, I, 245.
74. — **Coxe.** *On the fonctions of the C. S.* Am. J. M. Sc., Phila., 1827-1828, I, 40-49.
75. + **Cuvier.** *Leçons d'anatomie comparée,* 2e édit. par Duvernoy, t. VIII. Paris, 1846.
76. + **Cybulski.** — *Ueber die Function der N.* Wiener Mediz. Wochens. p. 215 et 255, 1896.
77. — **Dagonet.** *Beitr. zur path. Anat. d. N. d. Menschen.* Zeitschrift für Heilkunde, Bd. VI, p. 1, 1885.
78. + **De Dominicis.** *Pourquoi l'extirpation des C. S. amène la mort chez les animaux.* Arch. de phys., 1894, p. 810-815.
79. + *Experiment. Unters. zur Physiologie der N.* Wien. Mediz. Wochenschrift, 1er janv. 1897, p. 18.
80. — **Delle Chiaje.** *Existenza delle glandule renale de Batraci et de Pesci.* 1837.
81. — **Dogiel.** *Die Nervenendigungen in den N. der Saugethiere.* A. A. P., 1894.
82. — **Di Mattei.** *Sulla iperplasia compensatoria delle C. S.* Gior. Acad. d. med. di Torino, 1886, 3^{e} s., XXXIV, 127.
83. — *Sulle fibre musculari liscie delle C. S. allo stato normale e pathologico e sulle adenoma di questi organi. Ibid.,* 322-331.
84. — *Sulle influenza dell' estirpazione delle C. S. sul organismo.* Ann. della Soc. de scienze natur. de Palermo, 1886.
85. — **Darby.** *Anatomy, physiology and pathology of the S. C.* Charleston Joc Rev., 1859, XIV, 318-334.
86. — **Dostoiewsky.** *Ein Beitrag zur mikrosk. Anatomie der N. bei Säugethieren.* Arch. f. mikr. Anat., Bonn, 1886, 272-296, 1 pl.
87. + **Dubois.** *Note préliminaire sur l'action des extraits de C. S.* B. B. 11 janv. 1896.
88. + *Des variations de toxicité des extraits de C. S.* A. d. P., p. 412-426, 1896.
89. + *De la pathogénie et du traitement de la maladie d'Addison.* Nancy, Thèse, 1896.
90. — **Duclos.** *Contribution à l'étude des C. S. dans la race nègre.* Revue générale de clinique et de thérapeutique. Paris, 1890.

91. + **Dupaigne.** *Opothérapie surrénale chez les addisoniens.* D. Paris, 1896.
92. — **Eberth.** *Die Nebennieren.* **Stricker's** Hdbuch, C. XXII, p. 508-516. Leipzig, 1871.
93. — **Ecker.** *Der feinere Bau der N. beim Menschen und den Wirbelthierklassen.* Braunschweig, 1846.
94. — *Recherches sur la structure intime des corps surrénaux chez l'homme et dans les quatre classes de Vertébrés.* Annales des sciences naturelles; zoologie, p. 103-118, t. VIII, 1847.
95. — *Blutgefässdrüsen in* **R. Wagner's** Handwörterbuch d. Physiologie, Bd IV, p. 128. Braunschweig, 1853.
96. + **Ecker et Wiedersheim.** *Die Anatomie des Frosches.* Braunschweig, 1864-1882.
97. + **Ellenberger.** *Anatomie des Hundes.* Berlin. 1891.
98. + **Epelbaum.** *Contribution à l'étude de l'organothérapie. Corps thyroïde. C. S.* Thèse Paris, 1895.
99. + **Ettlinger et Nageotte.** *Lésions des cellules du système nerveux central chez les animaux décapsulés.* B. B., 1896, p. 966.
100. + **Eustachii.** *Opuscula anatomica. De renum structura, officiis et administratione.* Venise, in-4, 1564.
101. — **Foa.** *Contribuzione allo studio della malattia dell' Addison.* Rivista clinica di Bologna, 1874.
102. — **Foa et Pellacani.** *Intorno agli effetti tossichi della diluzione acquose degli organi freschi.* Arch. per le Scienze, med. vol. III, p. 24, 1879.
103. — *Sul fermento fibrinogeno e sulle azioni tossiche di alcuni organe freschi.* Arch. per le scienze med., vol. VII, p. 9, 1883.
104. + **Fraenkel.** *Die Sphygmogenin* (?). Gesellschaft der Aerzte in Wien. Compte rendu in Wiener mediz. Wochenschrift, 1896, p. 547.
105. — **Frey.** *S. B.*, **Todd's** Cyclopædia of Anatomy, t. IV, part. I, p. 827-841. London, 1847-1849.
106. + **Fusari.** *De la terminaison des fibres nerveuses dans les C. S. des mammifères.* A. i. B., t. XVI, fasc. 1, 191.
107. + *Contribution à l'étude du développement des C. S. et du sympathique chez le poulet et chez les mammifères. Ibid.*, t. XXVIII, 1892.
108. + **Gley.** *Recherches sur les fonctions de la glande thyroïde.* A. d. P., Janvier et Avril 1892.
109. + **Gley et Langlois.** *De la résistance des globules rouges chez les lapins thyroidectomisés.* B. B., p. 606. 1895.
110. — **Gluzinski.** *Sur la toxicité de l'extrait des C. S.* Pizeglad lekarski, p. 9, 2 mars 1895. Cracovie et Wien Klin. Wochens. 1895, n° 14.
111. — **Goodsir.** *On the S. B., thymus and thyroid.* Philosoph. trans., p. 633, 1846.
112. + **Gottlieb.** *Ueber die Wirkung der N. extracte auf Herz.* A. P. P., 1896, p. 99-112.
113. — **Gottschau.** *Ueber die N. der Säugethiere spec. über die des Menschen.* Sitzungsber. d. Würzburger phys. med. Gesellschaft, 454-62, 1882.
114. — *Structur und embryonale Entwickl. der N. bei Saugethieren.* Arch. für Mikrok. Anatomie. Anat. Abth., p. 412-488, 1883.
115. — *Ueber die N. der Säugethiere.* Biolog. Centralblatt, Bd III, n° 18, 1883.
116. + **Gourfein.** *Contribution à l'étude pathologique des C. S.* Rev. médicale de la Suisse Romande, janvier 1895.

117. + *Recherches physiologiques et chimiques sur une substance toxique extraite des C. S.* Rev. médicale de la Suisse Romande, oct. 1895, et C. R., 5 août 1895.

118. + *Recherches sur la fonction des C. S.* Revue médicale de la Suisse Romande, 1896, p. 113.

119. + **Grandry**. *Mémoire sur la structure de la C. S. de l'homme et de quelques animaux.* Journal de l'anatomie et de la physiologie, p. 225-237, 389, 400, 1867.

120. + **Gratiolet**. *Note sur les effets qui suivent l'ablation des C. S.* 1856, C. R. p. 468-470.

121. + **Gruby**. *Recherches anatomiques sur le système veineux de la grenouille.* Annales des sc. naturelles, t. XVII, 1842.

122. + **Guarnieri et Magini**. *Étude sur la fine structure des C. S.* A. i. B., 1888, p. 379.

123. + **Guarnieri et Marino-Zucco**. *Recherches expérimentales sur l'action toxique de l'extrait aqueux des C. S.*, A. i. B., 1886, p. 334.

124. + **Guay**. *Essai sur la pathogénie de la maladie d'Addison.* Thèse de Paris, 1894.

125. — **Gulliver**. *On the suprarenal glands* in Gerbers Anatomy, p. 103. London, 1842.

126. — **Haller**. *Elém. physiologie*, t. VIII, p. 107.

127. — **Harley**. *An experimental Inquiry into the Function of the S. B. and their Supposed Connexion with Bronzed skin.* British and foreign medic. chirurg. Review, 1854, t. XXI, p. 204.

128. — *The Histology of the S. B.* Lancet, 1857, p. 629, et 1858, p. 551.

129. — **Holm**. *Ueber die nervösen Elemente in der N.* Sitz. der Wiener Akademie der Wiss., 1866. Math. Naturn. Klass. II et Abth., H. 1-5, p. 314-321, Bd 53, 1866.

130. — **Heim**. *Dissertatio de renibus succenturiis*, p. 23. Berlin, 1824.

131. — **Henle**. *Ueber das Gewebe der N. und der Hypophysis*, p. 143-152, Zeitschr. für nat. Medizin, 1865.

132. + **Hédon**. *Les travaux récents sur la physiologie des glandes vasculaires sanguines.* Nouveau Montpellier médical. Supp., 1893, 467-494.

133. — **Isenflamm**. *Beschr. menschlichen Missgeburt ohne Kopf.* Isenflamm's und Rosenmüller's Beitr. für die Zerglierungsk., Bd II, H. 2. Leipzig, 1801.

134. — **Jaboulay**. *C. S. accessoires dans un ganglion semi-lunaire et au milieu du plexus solaire.* Lyon médical, p. 473, 1890.

135. + **Jaccoud**. *Maladie bronzée.* Dict. de méd. et de chirurg. pratiques.

136. + *Diagnostic, marche, pathogénie de la maladie d'Addison.* Union médicale. Paris, 1888, p. 937-941.

137. + **Jacobj**. *Ueber die Beziehungen der N. zum Darmbewegungen.* A. P. P., 1891, p. 174.

138. — **Jœsten**. *De glandularum suprarenalium structura.* D. Bonn, 1863.

139. — *Der feinere Bau der N.* Archiv für Heilkunde, Bd V, p. 97-110, 1864.

140. — **Von Kahlden**. *Beitr. zur pathologischen Anatomie der Addison'schen Krankheih.* A. A. P., Bd CXIV.

141. — **Krukenberg**. *Die farbigen Derivate der N. chromogene.* Arch. f. path. Anat. 1885, p. 542.

142. — **Krause**. *Die Anatomie des Kaninchens*, p. 77-78. Leipzig, 1868.

143. + **Lancereaux.** *Les rapports des lésions des C. S. et de la maladie d'Addison.* Archives de médecine, 1890, janvier, et Revue de médecine, 1890.

Langlois. Voir 1 à 21.

144. + **Lefèvre.** *Contributions à l'étude de la maladie d'Addison.* D. Paris, 1890.

145. + **Letulle.** *Note sur la dégénérescence graisseuse des C. S.* Bull. Société anatomique de Paris, 1889.

146. + *Mort subite dans la tuberculose des C. S.* Presse médicale, 1894.

147. — **Leydig.** *Beitr. zur mikr. Anatomie d. Rochen und Haie.* Leipzig 1852.

148. — *Hist. Untersuchungen über Fische und Reptilien.* Berlin, 1853, p. 213-216. Paris, 1866.

149. — **Liebmann.** *Ueber die N. und die Sympathicus bei Hemicephalen.* D. Bon 1886.

150. — **Lomer.** *Ueber ein eigenthümlicher Verhalten der N. bei Hemicephalen.* A. A. P. Bd 98, p. 366-368, 1884.

151. — **Lukjanow.** *Éléments de Pathologie cellulaire,* trad. française par P. Fabre-Domergue et Aug. Pettit. Paris, 1895.

152. — **Mac-Munn.** *Sulle funzione delle C. S.* Il Morgagni, II, 1889, n° 9, p. 106.

153. — **Magnus.** *Ueber das anat. Verhalten der N. der Thyroïdea und Thymus und der Sympathicus bei Hemicephalen.* Inaug. Diss. Königsberg, 1889.

154. + **Mahé.** *Essai sur le traitement de la maladie d'Addison, D.* Paris 1894.

155. — **Manasse.** *Ueber zuckerabspaltende, phosphorhaltige Körper in Leber und N.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd XX, 1895.

156. — *Ueger die Beziehungen der N. zu den Venen und den venösen Kreislauf.* Arch. fur path. Anatomie und Phys., Bd CXXXV, t. II, p. 263-276, 1894.

157. — **Marchand.** *Ueber eine eigenthumliche Erkrankung des Sympathicus, der peripherischen Nerven* (*ohne Bronzehaut*). A. A. P. Bd I, p. 477-522, 1880.

158. — *Ueber accessor. N. in ligamentum latum.* A. A. P. t. II, p. 11-20, 1883.

159. — *Beitr. zur Kenntniss der norm. und pathol. Anatomie der Glandula carotica und der N.* Intern. Beitr. zur Medizin, Bd I, p. 535-581, 1885. *Festchrift Virchow.*

160. + **Marino-Zucco.** *Chemische Untersuchungen über die N.* Chem. Centralb., 1888, p. 1100.

161. + *Ricerche chimiche sulle C. S.* A. i. B. 1888, p. 325, et Riforma medica, n° 64, 1892.

162. + **De Martini.** *Sur un cas d'absence congénitale des C. S.* C. R. t. XLIII p. 1052-1053, 1856.

163. — **Martinoti.** *Contributo alla studio delle C. S.* Giorna de R. Accademia de medicina (Torino), p. 299-301, 1892.

164. — **Martin-Magron,** cité par Liégeois. *Thèse d'agrégation,* Paris, 1860, p. 63.

165. + **Mathias Duval.** *Atlas d'embryologie.* Paris, 1889.

166. — **Meckel.** *Ueber die Schilddrüse Nebennieren und einige ihnen verwandte Organe.* Abhandl. aus der menschl. und vergl. Anatomie, p. 1-94. Halle, 1806.

167. + **Merckel.** *Die Krankheiten der N.* Handbuch der spec. Pathologie und Therapie. Leipzig, 1875.

168. — **Michael.** *Zum Vorkommen accessorischer N.* Deutsches Archiv für klinische Chirurgie. Bd 43, H. I, p. 120-124, 1888.

169. + **Milne-Edwards (H.).** *Leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée de l'homme et des animaux*, t. VII, p. 215-218. Paris, 1862.

170. — **Minot.** *Morphology of the S. B.* Proceed of the American Assoc. for the Advanc. of science. Vol. XXXIV, 1883.

171. — **Mitsukuri.** *On the development of the S. B. in Mammalia.* Quarterly Journal of microscopical Science, p. 17-30, 1882, et Studies from the Morphological Laboratory in the University of Cambridge, t. II, 1882.

172. + **Moore.** *On the chemical nature of the physiologically active substance occurring in the suprarenal gland.* Proceedings of the physiol. Soc., mars. 16, 1895.

173. + **Mühlmann.** *Zur Physiologie der* N. Deutsche medic. Wochen. 1896, p. 409.

174. + **Nabarro.** *The proteids of S. B.* Proceedings of the Physiol. Soc., 16 mars 1895.

175. + **Nothnagel.** *Experim. Untersuch. über die Addisonische Krankheit.* Zeitschr. f. klin. Medic., 1879, p. 77.

176. + **Oliver et Schäfer.** *The physiological effects of extracts of the S. B.* J. P., 1894, p. IV et p. XI, 1895.

177. — **Pappenheim.** *Ueber den Bau der N.* Arch. für Anat. Phys. und. w. Med., p. 534-537, 1840.

178. + **Pettit (Auguste).** *Sur le mode de fonctionnement de la C. S.* B. B., 21 mars 1896.

179. + *Sur les C. S. et la circulation porte surrénale des oiseaux.* Bull. du Muséum, n° 3, 1896.

180. + *De l'action de quelques substances toxiques sur la glande surrénale.* Bull. du Muséum, n° 5, 1896.

181. + *Recherches sur les C. S.* D. Fac. des sciences. Paris, 1896.

182. + **Pfaundler.** *Zur Anatomie der N.* Ac. W. Math.-Natur. Bd CI, H. 1, 20, Abth. III, 1892.

183. + **Philipeaux.** *Sur l'extirpation des C. S. chez les rats albinos.* C. R. 1856, t. XLIII, p. 1155, 1156.

184. + *Note sur l'extirpation des C. S. chez les rats albinos.* C. R., 1856, p. 904-906.

185. + *Ablation successive des C. S., de la rate et du corps thyroïde sur des animaux qui survivent à l'opération.* C. R., XLIV, 1857, p. 396.

186. — **Pilliet.** *C. S. située sous la capsule fibreuse du rein droit.* Soc. anat. de Paris, p. 478-487, 1893.

187. + *Pigmentations et hémorragies expérimentales des C. S.* B. B., février 1894.

188. + *Étude expérimentale sur les lésions des C. S. dans quelques empoisonnements.* A d. P., p. 555, 1895.

189. + *C. S. aberrante du ligament large.* B. B., 23 janvier 1897.

190. — **Pal,** *N.-Stirpation bei Hunden.* Wien. klinische Woch., 1894, n° 48.

191. — **Rayer.** *Die N. und der Morbus Addisoni.* Berlin, 1883.

192. + **Raymond.** *De la pigmentation dans la maladie d'Addison.* A. d. P., p. 429-444, 1892.

193. — **Reitmann.** *De tyroidae, thymi atque suprarenalium glandularum in homine nascendo et nato functionibus.* In-4, Argentorati, 1753.

194. — **Renault.** *Essai d'une nomenclature méthodique des glandes.* Archives de physiologie. 1881, p. 301.
195. — *Observations pour servir à l'histoire de la maladie d'Addison et des tuberculoses locales. Ibid.*, 1881, p. 459.
196. — **Retzius.** *Bemerkungen über Anastomosen zwischen der Pfortader und der untern Hohlader ausserhalb der Leber.* Zeitschrift für Physiologie, p. 105-109. t. V, 1832.
197. — **Riegels.** *De usu glandularum superrenalium in animalibus et de origine adipis.* Hafniac. 1790.
198. + **Roger.** *C. S. lésées par l'infection pneumo-bacillaire.* B. B., 27 janvier 1894.
199. + *Les lésions des C. S. dans les maladies infectieuses.* B. B., 27 janvier 1894.
200. — **Rolleston.** *Note on the anatomy of the S. B.* The Journal of anatomy and physiol., vol. XXVI., p. 548-543, 1892.
201. + *On the S. B.* Brit. med. journ. 1895, p. 629, 687, 745.
202. + **Santi Rindone Lo Re.** *Sulla estirpazione delle C. S.* Riforma medica, 7 mai 1895.
203. + **Schiff.** *Sopra l'estirpazione delle C. S.* L'Imparziale, 1863, p. 234 et Union médicale 1863, p. 347.
204. — **Schmorl.** *Zur Kenntniss der accessorischen N.* Beitr. zur. path. Anat. und z, allg. Pathologie, p. 523-529, 1890.
205. — **Sébastian.** *De renibus accessoriis.* 1837.
206. + **Stilling.** *Zur Anatomie der N.* Archiv. fur. path. Anatomie und Phys., p. 324-346, 1887.
207. + *A propos de quelques expériences nouvelles sur la maladie d'Addison.* Revue de médecine, 1888.
208. + *Note sur l'hypertrophie compensatrice des C. S.* Revue de médecine, 459-461, 1888, et Arch. für path. Anat. 1889, p. 569.
209. + **Supino.** *Sulla fisio-patologia delle C. S.* Riforma medica., sept. 1892, p. 685, et A. i. B. 1892, p. 327.
210. + **Szymonovicz.** *Die Fonction der N.* A. g. P. 5 août 1896, p. 19-165.
211. — **Tchircoff.** *Ueber die Blutveränderungen bei der Addison'schen Krankheit*, Zeitschr. für klin. Medizin, 1891. p. 87-100.
212. + **Thiroloix.** *Procédé d'ablation sur le chien des C. S., ectopie de ces organes.* Soc. anatomique, Paris, 1892, p. 207.
213. + *Fonction des C. S.* Société anatomique, déc. 1893.
214. — **Thune.** *Collect. ad physiologiam et pathologiam renum succenturiatorum*, Halle.
215. — **Tiedmann.** *Anatomie der kopflösen Missgeburten.* Landshut, 1843.
216. — **Tizonni.** *Ueber die Wirkungen der Extirpation der N. auf Kaninchen: experiment. Untersuchungen.* Beitr. zur patholog. Anat. und z. allg. Path. 1889, p. 3-100.
217. + *Sur la physiologie pathologique des C. S.* A. i. B., 1884. p. 386-395.
218. + *Ablation des C. S. chez les chiens.* A. i. B. X. 3, p. 372-378, 1886.
219. + *Sur la physiologie pathologique des C. S.* C. R. 1886, p. 832.
220. — **Tuffier et Lejars.** *Les veines de la capsule adipeuse du rein.* Archives de physiologie, 1890.
221. + **Velich.** *Ueber die Wirkung des Nebennierensaftes auf den Blutkreislauf.* Wiener mediz Blätter. 1896. nos 15 et 21.

222. — **Virchow.** *Zur Chemie der N.* Archiv. für path. Anatomie und Phys., XII, p. 481, 1857.

223. + **Vogt et Yung.** *Traité d'anatomie comparée pratique,* 23e livraison, p. 947. Paris, 1894.

224. + **Vulpian.** *Note sur quelques réactions propres à la substance des C. S.* C. R. 1856, p. 663.

225. + *Leçons sur l'appareil vaso-moteur.* T. II, p. 38, 1875.

226. + **Vulpian et Cloez.** *Note sur l'existence des acides hippurique et choléique dans les C. S. des herbivores.* C. R. 1857.

227. — **Weigert.** *Nachtrag zur Mitth. ueber Hemicephalie und Aplasie d. N.* A. A. P. Bd 103, p. 204, 1886.

228. — **Weldon.** *On the head kidney of Bdellostoma with a suggestion as to the origin of the S. B.* Stud. from the morphol. Laboratory in the University of Cambridge, t. II, et Quart. Journal of microsc. Science, t. XXIV, p. 171-183, 1884.

229. — *On the S. B. of Vertebrata.* Quarterly Journal of microsc. Science, t. 25, p. 137-151, 1885.

230. — **Werner.** *De capsulis suprarenalibus.* Inaug. Diss., Dorpat, 1857.

231. — **Wiedersheim.** *Lehrbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbelthiere, auf Grundlage der Entwicklungsgeschichte.* 2e éd. Iéna, 1886.

232. — *Manuel d'anatomie comparée des vertébrés,* trad. Moquin-Tandon, Paris, 1890.

233. — **Zander.** *Ueber functionnelle und genetische Beziehungen der N. zu anderen Organen, speciell zum Grosshirn. Kritische Studien auf Grund von Beobacht. an menschl. Missgeburten,* Beitr. z. path. Anatomie und z. allg. Pathol., VII, p., 439-535, 1890.

234. — **Zellweger.** *Untersuchungen über die N.* Frauenfeld. 1858.

612.45

FONCTIONS

DES

CAPSULES SURRÉNALES

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION HISTORIQUE

Les théories émises avant l'année 1856, sur les fonctions des capsules surrénales, peuvent être considérées comme simplement hypothétiques.

En 1716 l'Académie des Sciences de Bordeaux avait proposé pour sujet de prix : *Quel est l'usage des glandes surrénales?* Montesquieu (64) fut chargé du rapport. Ce travail, où l'on retrouve les grandes qualités de style et de jugement qui caractérisent l'auteur de *l'Esprit des Lois*, renferme sur l'histoire des capsules surrénales des données si originales, si spirituelles, que nous ne croyons pouvoir mieux faire que d'en citer quelques passages.

« Les uns, ont pensé qu'elles (les capsules) avaient été mises là pour soutenir le ventricule qui aurait trop porté sur les émulgentes; d'autres, pour affermir le plexus nerveux qui les touche; préjugés échappés des anciens qui ignoraient l'usage des glandes.

« Gaspard Bartholin est le premier qui, leur ôtant une fonction si basse, les a rendues plus dignes de l'attention

des savants. Il croit qu'une humeur qu'il appelle *atrabile* est conservée dans leur cavité; il croit qu'il y a une communication de ces capsules aux reins, auxquels cette humeur atrabilaire sert pour le délaiement des urines.

« Les uns, (Spigelius) prétendirent que ces capsules ne pouvaient avoir d'autres usages que de recueillir les humidités qui suintent des grands vaisseaux qui sont autour d'elles; d'autres, qu'il se formait dans les capsules un suc bilieux qui, étant porté par le cœur et se mêlant avec l'acide qui s'y trouve, excite la fermentation, principe du mouvement du cœur; d'autres, que l'humeur qu'on y trouve était la même que le suc lacté qui se distribue par les glandes du mésentère. »

Puis après avoir exposé ainsi les opinions soutenues avant le concours de l'Académie, Montesquieu analyse les différents mémoires présentés à la docte Société.

« Nous avons trouvé un auteur qui admet deux espèces de bile : l'une grossière, qui se sépare dans le foie; l'autre plus subtile, qui se sépare dans les reins avec l'aide d'un ferment qui coule des capsules par des conduits que nous ignorons, et que nous sommes menacés d'ignorer toujours.

« Un autre nous décrit deux petits canaux qui portent les liqueurs de la cavité de la capsule dans la veine qui lui est propre : cette humeur, que bien des expériences nous font juger alcaline, sert, selon lui, à donner de la fluidité au sang qui revient des reins, après s'être séparé de la sérosité qui compose l'urine.

« Un autre, qui a assez heureusement donné la différence qu'il y a entre les glandes conglobées et les conglomérées, a mis les glandes surrénales au nombre des conglobées. Il croit qu'elles ne sont qu'une continuité de vaisseaux dans lesquels, comme dans des filières, le sang se subtilise... Dans les glandes et dans toutes les conglobées, il n'y a point de canal excrétoire, car il ne s'agit pas ici de séparer des liqueurs, mais de les subtiliser. »

Enfin, après avoir déclaré qu'aucun mémoire ne peut satisfaire la légitime curiosité de l'Académie, MONTESQUIEU ajoute : « Le hasard fera peut-être quelque jour ce que tous les soins n'ont pu faire. »

Entre 1716 et 1856, les travaux sur les capsules surrénales ne jettent pas un jour nouveau sur la question.

BICHAT (44) reconnaît qu'il n'existe que des opinions hypothétiques à leur égard. HEIN (130) et NEUMANN font jouer aux capsules un rôle dans l'hématose. « Le sang veineux, dit NEUMANN, serait en quelque sorte revivifié à la sortie des reins par le mélange du sang artériel qui afflue dans les capsules. »

L'opinion de BERGMANN (41) est importante à signaler, parce que nous la retrouvons dans des travaux récents. Partant de ces faits d'observation, que chez les monstres acéphales, les capsules surrénales sont atrophiées, ainsi que dans certaines affections de la moelle, et d'autre part que ces organes sont très riches en nerfs, BERGMANN conclut qu'ils représentent des ganglions nerveux.

En 1855, ADDISON (26) fit paraître son mémoire célèbre sur la maladie bronzée. Sur 13 malades qui avaient présenté le syndrome clinique de cette affection : pigmentation exagérée de la peau et des muqueuses, troubles nerveux, anorexie, amaigrissement, débilité et asthénie progressive, le médecin anglais trouva des lésions des capsules surrénales, et il eut le grand mérite de rattacher ces manifestations à l'altération fonctionnelle des capsules surrénales. Quelques mois plus tard, BROWN-SÉQUARD (58) publiait ses recherches sur les fonctions des capsules surrénales; nous ne pouvons donner ici que les conclusions.

La destruction des capsules surrénales entraîne toujours la mort à plus ou moins brève échéance.

La destruction d'une seule capsule, bien qu'assez souvent mortelle, n'est pas toujours suivie d'une issue fatale. Les capsules surrénales sont des organes essentiels à la vie.

La mort à la suite de l'altération de ces organes est pré-

cédée d'un affaiblissement graduel allant jusqu'à la paralysie des membres postérieurs, puis antérieurs, enfin des muscles respiratoires. On note encore l'anorexie, l'arrêt de la digestion, des convulsions tétaniformes et épileptiformes, enfin un abaissement graduel de la température.

Brown-Séquard constate que le sang des animaux privés de capsules surrénales est toxique pour un animal récemment opéré, tandis que la transfusion du sang d'un animal sain à un animal à l'agonie peut le rappeler à la vie. Aussi conclut-il que la destruction des glandes surrénales est suivie de l'accumulation dans le sang d'une substance toxique douée de la propriété de se transformer en pigment.

Il est curieux de signaler que, longtemps après, Brown-Séquard, entraîné par ses idées sur les phénomènes d'inhibition, paraît abandonner cette idée première de l'auto-intoxication pour faire intervenir dans les phénomènes observés, la fonction inhibitrice. (*Discussion sur l'inhibition.* B. B. 7 mai 1887. *Compte rendu* in extenso *dans la* « *Semaine médicale* », 1887, p. 196.)

« Lorsque, après avoir enlevé à des animaux, disait-il en 1887, les deux capsules surrénales, je constatai d'une façon constante leur mort, et cela dans un laps de temps qui n'a jamais dépassé neuf heures, j'en conclus que ces capsules surrénales étaient des organes essentiels à la vie. Cette conclusion, en apparence si légitime, était corroborée par ce fait que les mêmes animaux pouvaient vivre facilement plusieurs jours lorsqu'on leur avait enlevé les deux reins. Je me trompais pourtant, et la cessation de la vie, que j'attribuais à tort à la suppression des fonctions des capsules surrénales, était due, en réalité, ainsi que je l'ai démontré depuis, à l'irritation des nerfs, résultant de l'opération. »

Mais il nous faut revenir à cette période de 1856 à 1859, si importante dans l'histoire physiologique des capsules surrénales. Brown-Séquard avait posé en principe que les capsules surrénales sont essentielles à la vie.

Philippeaux (184), Martin Magron (164), Harley (127), Gratiolet (120), Beruti (42) soutiennent que l'on peut extirper les capsules surrénales sans amener la mort. Philippeaux ne constate aucun trouble permanent, ou même passager, chez les rats albinos ou chez les animaux à poils colorés acapsulés. Martin Magron conserve un chat sans capsules deux mois, et jamais ne trouve, dans le sang examiné tous les jours, la moindre trace de pigment. Gratiolet, qui a vu tous les animaux survivre à la destruction de la capsule gauche et mourir après la destruction de la capsule droite, ne voit dans la mort qu'un accident dû au traumatisme. Beruti arrive aux mêmes conclusions, et cependant il a vu la mort survenir au bout de dix heures chez les chevaux qui avaient subi la double ablation, alors que l'ablation d'une seule capsule gauche ou droite donnait une survie de plus de quinze jours. Nous avouons ne pas comprendre sa conclusion.

Chatelain, ayant fait cinq expériences sur des lapins, attribue la mort aux lésions des filets nerveux qui se rendent à la capsule. Telle est également l'opinion de Harley.

Tous ces travaux eurent lieu de 1856 à 1859. Brown-Séquard qui, dans son mémoire de 1858, avait réfuté victorieusement ses premiers contradicteurs, paraît abandonner la question. Nous ne le voyons même pas répondre à Schiff (204) qui, en 1863, vient affirmer que, chez le rat, l'ablation des capsules n'est pas mortelle, et surtout n'entraîne pas d'augmentation de pigment dans le sang, ni de phénomènes de pigmentation des muqueuses.

Longtemps après, Schiff devait reconnaître que ses expériences prêtaient à la critique. Nous n'avons pas trouvé dans ses mémoires ce changement d'opinion, mais nous le citons d'après l'affirmation d'un de ses élèves, Gourfein (118). Schiff, dans un article de 1865, rapportait des survies de cinquante-six jours après l'ablation des deux capsules. « Depuis lors, dit Gourfein, mon vénéré maître a changé d'opinion, ses recherches ultérieures lui ont montré que les capsules surré-

nales étaient des organes très importants pour la vie, et si dans ses premières expériences, il avait constaté une longue survie, celle-ci était due au fait que l'opération avait laissé subsister quelques morceaux des glandes, morceaux qui ont régénéré, et c'est à cette régénération qu'est due la longue survie des animaux acapsulés. »

De nouveau, après le mémoire de Schiff, nous trouvons un intervalle de vingt ans, pendant lequel le silence se fait sur les fonctions des capsules surrénales.

Les médecins discutent sur la maladie d'Addison, recueillent des faits cliniques avec autopsie, mais les physiologistes semblent abandonner la question. Nothnagel (175) en 1885 reprend les expériences de Brown-Séquard. Préoccupé avant tout de reproduire la pigmentation addisonnienne, il cherche plutôt à irriter qu'à détruire totalement les capsules. Il les comprime entre les mors d'une pince, détermine une inflammation, et signale à la suite de ces traumatismes quelques taches pigmentaires.

Tizzoni (217), dans une série de mémoires, 1884-1886-1888, cherche au contraire à détruire les capsules. Il a recours non à l'ablation, mais au curettage de la glande, et s'il est difficile dit-il, « d'obtenir à droite la destruction complète primitive de la capsule, à cause des rapports anatomiques avec la veine cave, on peut obtenir une destruction complète secondaire, par la nécrobiose à laquelle succombent le peu d'éléments qui restent de la capsule à la suite du processus réactif local ». Les tentatives d'ablation des deux capsules furent en réalité peu nombreuses, et en lisant attentivement ces mémoires, on voit que les survies furent très rares.

Tizzoni, le premier, a signalé chez les animaux opérés la reproduction des capsules ; dans certains cas, il note la régénération de la partie extirpée, ce qui est en contradiction avec la destruction complète secondaire invoquée par lui; puis il dit « que la reproduction n'a pas lieu sur place ,et par conséquent en partant des restes de l'organe opéré, mais sur un point

éloigné de celui d'où a été extirpée l'ancienne capsule, un point plus périphérique et plus interne par rapport au parcours de la veine cave; que le tissu matrice qui donne lieu à ce nouvel organe est le grand sympathique et que les capsules surrénales font partie du système nerveux de la vie organique ». Pour Tizzoni, en effet, la mort, qui peut survenir aussi bien à la suite de la destruction d'une seule capsule que des deux, est due aux lésions du système nerveux, « caractérisées par un ramollissement, une dégénérescence primitive des fibres nerveuses à laquelle correspond la destruction des cellules nerveuses, altérations qui se produisent aussi bien dans la substance blanche que dans la substance grise de tout l'axe cérébro-spinal ».

Stilling (207) reprend les expériences de Tizoni, il enlève les capsules, ou bien il se borne à faire la ligature de leurs vaisseaux. L'organe se gonfle d'abord, à la suite d'une forte hyperhémie par stase; puis il s'atrophie rapidement, et il est quelquefois difficile de retrouver plus tard les débris de la capsule dont les cellules sont entièrement détruites. Stilling reconnut que la survie est normale après l'ablation d'une seule capsule, alors que l'ablation des deux est toujours mortelle. Il constata, de plus, ce qui est très important, qu'après l'ablation d'une seule capsule, l'autre subit une hypertrophie, que cette condition permet d'appeler compensatrice; en outre, chez les animaux ayant survécu quelque temps à la double opération, il constata l'existence de capsules accessoires.

Alezais et Arnaud (30) arrivent aux mêmes conclusions que Tizzoni. « La capsule surrénale n'est pas un organe indispensable à la vie. Ses fonctions inconnues, peuvent être, chez l'animal, troublées, même supprimées, au moins momentanément, sans que l'organisme présente d'autres modifications notables que l'hyperpigmentation cutanée et muqueuse, qui est encore à contrôler. Toutefois la lésion des capsules surrénales détermine fréquemment la mort, par l'explosion d'accidents nerveux hâtifs ou retardés qui s'accompagnent,

lorsque la survie le permet, d'une altération ascendante du système nerveux sympathique pouvant atteindre les cordons latéraux de la moelle. » Mais, en lisant attentivement leur mémoire, nous voyons très peu d'expériences dans lesquelles l'ablation des deux capsules a été faite. Deux chiens opérés des deux côtés ont survécu, mais l'ablation n'a été que partielle à droite dans les deux cas. En voyant le mode opératoire le plus souvent employé des auteurs, il est facile de se rendre compte des survies observées. La destruction de la capsule droite ne doit pas être complète. C'est du reste ce que Alezais et Arnaud signalent eux-mêmes dans leurs observations. Telle l'observation XIV. « Lapin 1400 grammes. La capsule droite est évidée le 28 juillet; le 12 septembre on enlève la capsule gauche hypertrophiée. Mort le 9 mars. La capsule droite, évidée le 28 juillet, ne présente pas trace de l'opération. Elle s'est réparée, arrondie et hypertrophiée. » Dans d'autres observations, la capsule droite ne s'est pas régénérée, mais tantôt on trouve un fragment de la capsule non altéré (XV), tantôt la capsule est réduite au tiers de son volume (XLVI). Il faut remarquer que ces expériences, bien qu'imprimées en 1891, ont été faites en 1888, et qu'à cette époque l'importance accordée à l'ablation totale, absolue, de l'organe en étude, n'était pas mise en évidence.

Nous arrêterons cette introduction à l'année 1891, date de notre premier travail fait avec Abelous sur la destruction des capsules surrénales de la grenouille. Depuis 1888 la physiologie avait fait un grand pas dans la connaissance générale de la physiologie des glandes vasculaires sanguines. L'expérience cruciale de Von Mering et de Minkowski, 1889, sur la nécessité de l'ablation totale du pancréas pour produire le diabète, permet désormais d'expliquer les contradictions observées dans les travaux antérieurs.

D'autre part, les conceptions de Brown-Séquard sur les glandes à sécrétions internes, les recherches si intéressantes sur les effets consécutifs à la destruction totale du corps thy-

roïde, traçaient un nouveau plan de recherches. Mais l'étude approfondie des mémoires antérieurs nous montre que presque toujours la théorie proposée a été déjà émise, plus ou moins timidement, quelquefois nettement, et que le seul mérite que l'on puisse parfois revendiquer est d'apporter une démonstration expérimentale au lieu d'une simple hypothèse.

Je dois, avant d'entrer dans l'exposé des recherches, accomplir un agréable devoir, celui de remercier et mes maîtres et mes collaborateurs. C'est en 1885 que Charles Richet, sur la recommandation de Grancher, m'associa à ses recherches de calorimétrie. Depuis onze ans j'ai vécu dans l'intimité de celui dont je m'honore d'être l'élève, et qui a toujours voulu être avant tout un ami. Je ne saurais mieux dire, pour caractériser l'influence que Ch. Richet peut avoir sur ses élèves, que de rappeler ici le beau passage de son discours prononcé au banquet offert à M. Berthelot.

« ...Entre le maître et les élèves, par les conversations familières, les conseils, les réprimandes même, des relations étroites s'établissent, et l'âme malléable des jeunes hommes y reçoit du maître une empreinte définitive. C'est une vraie fraternité, celle qui est sainte entre toutes, la fraternité dans le travail.

« Et puis, maîtres et élèves marchent vers le même but, avec la même foi et la même religion : la foi dans la science et la religion de la vérité. »

M. Laborde m'a ouvert les portes du Laboratoire des travaux pratiques de physiologie ; c'est sous sa direction et celle de ses excellents préparateurs d'alors, Gley et Rondeau, que j'ai fait mes débuts de pratique physiologique. L'amitié qui m'unit à Gley ne saurait me faire oublier l'influence heureuse et constante que le distingué physiologiste a exercée sur mes travaux. Merci de ses conseils, merci surtout de ses critiques. Quant à mes collaborateurs Abelous, Athanasiu, Charrin, Chassevant, c'est grâce à eux que j'ai pu

mener à bien ce travail. Les noms d'Abelous et de Langlois sont aujourd'hui inséparablement unis dans l'étude historique des capsules surrénales; la partie fondamentale de ce travail a été faite dans une collaboration intime, incessante : pendant dix-huit mois nous avons travaillé ensemble, cherchant à élucider le problème si ardu, si mystérieux de la fonction des corps surrénaux.

En associant la bactériologie à la physiologie, nous avons pu avec Charrin étudier sous un jour spécial la fonction de ces organes.

Athanasiu m'a apporté, avec un dévouement absolu, l'aide et l'appui d'une instruction technique excellente.

CHAPITRE II

ABLATION DES CAPSULES SURRÉNALES DE LA GRENOUILLE

Swammerdam signala le premier l'existence de corps jaunes sur les reins et les désigna sous le terme de *corpora heterogenia*. Mais ce ne fut qu'en 1842 que Gruby (121), par une étude attentive du système veineux de la grenouille, conclut à l'analogie de ces corps avec les capsules surrénales des vertébrés.

Ecker (96) en donne la description suivante : « Sur la face ventrale de chaque rein, parallèlement à leur grand axe, mais inclinant un peu vers le bord externe, se voit à l'œil nu, mais mieux encore à la loupe, un organe en forme de bande ou tractus, en connexion étroite avec le réseau des *venæ revehentes* et le rein lui-même. Cet organe à l'état frais est d'un jaune franc et se détache nettement sur le fond rouge foncé du rein. Il est constitué par une série de tubes étroitement accolés les uns aux autres, lui donnant un aspect bosselé. Ces corps sont remplis en partie d'une substance jaunâtre, en partie d'un revêtement épithélial. Nous n'avons aucune donnée sur les rapports qui existent entre le sympathique et les capsules surrénales. »

Pettit (182), dans son étude sur l'anatomie comparée, donne quelques détails importants sur la structure des cap-

sules surrénales. Les masses mamelonnées granuleuses, qui constituent ces glandes, sont adhérentes aux reins et ne paraissent posséder ni vaisseaux ni nerfs spéciaux. Accolées aux veines, ou développées dans leur épaisseur, les capsules surrénales baignent dans le sang, et comme le fait remarquer Pettit, elles semblent pour cette raison représenter le type par excellence de la glande vasculaire sanguine.

Technique opératoire. — Par suite des dispositions anatomiques que nous venons de décrire brièvement, on ne peut songer à l'ablation des capsules surrénales avec des ciseaux, ni même avec une petite curette tranchante. Aussi comme procédé de destruction, avons-nous employé la cautérisation ignée, soit à l'aide d'un galvano-cautère, soit simplement avec une boucle en fil de fer ou en platine, portés au rouge sombre. On peut ainsi localiser avec beaucoup de précision la lésion et ne toucher que la capsule. C'est le procédé employé par les auteurs qui, après nous, ont pris la grenouille comme sujet d'étude : Albanèse (27), Gourfein (118).

On relève les viscères et on découvre ainsi la face antérieure des reins avec les capsules. Leur cautérisation est alors facile, en particulier sur les grenouilles mâles, mais sur les femelles on est souvent gêné en été par la présence des œufs, et en hiver par l'énorme développement des oviductes. Il vaut mieux opérer sur des grenouilles d'été que sur des grenouilles d'hiver; car, chez ces dernières, les capsules sont beaucoup moins apparentes à cause d'une diminution notable dans la quantité du pigment jaune qu'elles contiennent. Ces organes subissent en outre une certaine atrophie pendant l'hibernation. Cette observation, que nous avons pu faire fréquemment, vient confirmer la théorie que nous émettrons plus loin sur le rôle de ces organes. Généralement la cautérisation des capsules ne donne pas lieu à une hémorragie sérieuse. L'opération terminée, on suture la paroi abdominale d'abord, puis la peau, avec de la soie fine en faisant des points de suture assez serrés pour éviter la hernie des viscères.

Les suites de l'opération sont très simples et jamais nous n'avons constaté de choc post-opératoire. Le fonctionnement des reins n'est pas altéré par cette cautérisation légère, ainsi que le démontrent plusieurs faits expérimentaux : 1° les grenouilles opérées continuent à uriner, et nous avons souvent noté le jet d'urine qu'elles lancent, quand on les saisit, vingt-quatre ou quarante-huit heures après l'opération ; 2° on peut cautériser le rein en dehors des capsules, et très largement, sans que cette opération amène la mort des animaux ; 3° nous avons sectionné entre deux ligatures le segment inférieur des deux reins, supprimant ainsi la fonction de ces organes. Dans ce cas, les grenouilles survivent beaucoup plus longtemps qu'après la destruction des deux capsules. La survie en moyenne a été de cinq jours. Albanèse a du reste répondu à cette objection possible, en montrant que l'élimination des substances toxiques continue à se faire chez les genouilles acapsulées.

Bien qu'une antisepsie rigoureuse ne soit pas nécessaire comme chez les animaux supérieurs, il est toujours prudent d'employer, soit pour la cavité abdominale, soit pour les instruments, une solution antiseptique faible. Nous nous sommes servis souvent d'une solution de sublimé très diluée, et dans quelques cas, l'opération faite, avant la pose des sutures, nous lavions la cavité péritonéale avec la solution physiologique bouillie.

Ce lavage permet d'enlever la faible quantité de substance antiseptique qui pourrait rester dans la cavité, et d'y substituer au contraire un liquide dont l'absorption ne peut qu'exercer un effet salutaire sur l'état général.

I

Destruction d'une seule capsule.

Les animaux ne présentent aucun trouble, leur attitude et leurs réactions sont absolument normales.

Expériences. — Le 21 août, à 8 h. 30 du matin, sur six grenouilles (cinq mâles et une femelle) toutes de taille moyenne, on détruit complètement par cautérisation la capsule gauche. Les grenouilles paraissent absolument normales aprés l'opération: les jours suivants, aucun trouble n'apparaît.

Le 10 septembre, c'est-à-dire vingt jours après l'opération, on ne constate pas le moindre trouble.

On sacrifie les animaux pour constater l'état de la capsule intacte, on ne remarque pas (en apparence au moins) d'hypertrophie de la capsule droite.

II

Destruction complète d'une capsule et de la majeure partie de l'autre.

Les symptômes varient avec l'étendue de la destruction :

1° Si une capsule étant complètement cautérisée, on détruit la presque totalité de la deuxième capsule, les grenouilles meurent généralement, mais leur survie est toujours plus longue que celle des grenouilles dont les deux capsules ont été totalement détruites. Nos expériences ultérieures sur les mammifères nous porteraient à croire que dans quelques cas il y a eu destruction lente du tissu capsulaire restant. Au moment de la mort, on observe souvent des secousses convulsives et une respiration dyspnéique.

2° Si on laisse intact un fragment notable de la seconde capsule, au moins un quart en longueur, la survie est la même que pour les grenouilles dont on n'a détruit qu'une capsule.

III

Destruction des deux capsules surrénales.

La destruction complète des deux capsules entraîne fatalement la mort. Immédiatement après l'opération, les animaux ne présentent aucun trouble : ils sautent et réagissent avec leur vivacité habituelle. Ce n'est qu'au bout d'un certain temps que se produisent des troubles qui ont la mort pour conséquence. Mais la durée de la survie est variable. Elle varie tout d'abord selon la saison, selon que l'on opère sur des grenouilles d'été ou sur des grenouilles d'hiver. Nous avons vu des grenouilles en hibernation vivre douze et treize jours après l'opération. Il n'en est plus de même pour les grenouilles d'été. La durée moyenne de leur survie n'a jamais dépassé quarante-huit heures. Mais si on maintient les grenouilles d'hiver à une température moyenne de 22°, leur survie diminue notablement, et de douze à treize jours elle peut s'abaisser à trois.

Albanèse, qui opérait au mois de janvier à des températures ne dépassant jamais 13 ou 14 degrés, a noté chez les animaux une survie de cinq à six jours en moyenne. Gourfein trouve que la mort varie de vingt-quatre heures à six jours ; mais, dit-il, « nous n'avons pas remarqué de différence dans la survie entre les expériences faites en hiver et celles faites en été ». Plus loin il ajoute : « La majeure partie de nos expériences ont été faites en hiver à la température de notre laboratoire qui varie entre 20° et 22°. » Or, c'est précisément le chiffre de 22° que nous citons plus haut, et qui amenait chez les grenouilles d'hiver une diminution notable de survie.

Les premiers symptômes morbides observés chez les grenouilles acapsulées consistent dans une sorte d'apathie, de paresse à se mouvoir quand on les excite ; mises dans l'eau profonde, après quelques mouvements de natation, elles se

laissent tomber au fond du bac et on ne les voit plus remonter à la surface. Mais il est très rare d'observer ces symptômes avant la seconde journée, surtout si on a laissé l'animal au repos ; ce n'est que de la vingt-quatrième à la trentième heure que des troubles se manifestent. Tout d'abord, on remarque une incoordination assez nette dans les mouvements des pattes postérieures, quand la grenouille saute. En outre, les animaux se fatiguent très vite et l'affaiblissement musculaire s'accentue de plus en plus. Cette paresse frappe d'abord les fléchisseurs et les adducteurs et en dernier lieu les extenseurs. Bientôt la paralysie des pattes postérieures est complète : la grenouille ne peut répondre aux excitations les plus douloureuses que par de faibles mouvements de son train antérieur. Les pattes antérieures se prennent à leur tour, et l'animal reste inerte dans la résolution la plus complète ; la respiration devient de plus en plus lente, la pupille se rétrécit, les contractions cardiaques sont faibles, rares, la circulation capillaire examinée au microscope très ralentie, et l'animal meurt. Si, au lieu de laisser la grenouille au repos après l'opération, on l'irrite de temps à autre, de façon à provoquer de fréquents mouvements réactionnels, on remarque que la paralysie se produit beaucoup plus vite, et la survie peut être notablement abrégée. De ces faits on peut déjà conclure que la longueur de la survie est en raison inverse de l'activité des échanges chimiques de l'animal. Plus ces échanges sont actifs, comme chez les grenouilles d'été, plus la mort arrive rapidement.

Expériences. — Le 23 août, à 7 h. 30 du matin, six grenouilles rousses (quatre mâles et deux femelles) sont opérées : après l'opération, les grenouilles réagissent vigoureusement et paraissent absolument normales.

Pendant la journée du 23, pas de troubles.

Le 24, dans la matinée, deux grenouilles sont déjà paralysées de leur train postérieur, les quatre autres grenouilles présentent une parésie marquée : quand on les retourne sur le dos, elles ne peuvent reprendre que très difficilement leur attitude normale.

A 4 heures, deux grenouilles sont mortes ; les quatre autres meurent à 5 heures.

Autopsie. — Rien de particulier du côté des viscères abdominaux, pas d'hémorragie, pas de congestion.

Cœur: en diastole sur quatre grenouilles et en systole sur les deux autres.

Centres nerveux : rien de particulier.

On voit que ces grenouilles n'ont pas survécu trente-six heures.

Comme exemple de survie prolongée, nous citerons les suivants:

Le 12 novembre, à 2 heures de l'après-midi par une température extérieure très basse, deux grenouilles mâles, rousses, de la taille moyenne, sont opérées. Ces grenouilles sont en hibernation; leurs mouvements sont lents et paresseux. Les capsules, très peu pigmentées, sont à peine apparentes. Hémorragie assez abondante pendant la cautérisation.

Après l'opération, réactions normales.

Les grenouilles sont laissées dans une salle sans feu où la température est très basse (5° au-dessus de 0).

Jusqu'au 23 novembre, pas de troubles apparents. Le 24 novembre, les réactions sont moins vigoureuses. Quand on les retourne sur le dos, les grenouilles ne peuvent reprendre leur position normale.

Le 24 novembre au matin, les grenouilles sont paralysées et meurent dans l'après-midi.

A l'autopsie on constate que la cautérisation a porté non seulement sur les capsules, mais aussi un peu sur le rein. Rien du côté des centres nerveux. Cœur en diastole.

Le 12 octobre, à 9 heures du matin, deux grenouilles mâles de taille moyenne sont opérées. Vessie vide. Capsules peu pigmentées.

Jusqu'au 13 octobre, dans l'après-midi pas de troubles. La sécrétion urinaire paraît se faire normalement, car, en saisissant une grenouille, elle émet un jet d'urine.

Le 13 octobre, à 5 heures du soir, la faiblesse musculaire est très marquée.

Le 14 octobre, à 10 heures du matin, une des grenouilles est mourante. L'autre est paralysée, elle meurt le soir seulement à 6 heures.

Le 25 août, à 8 heures du matin, deux grenouilles mâles subissent la destruction totale de deux capsules. Après l'opération, réactions normales.

Au bout de deux ou trois heures, on les irrite de façon à provoquer des réactions énergiques.

On remarque que les mouvements, d'abord très vifs, s'affaiblissent rapidement.

A deux heures d'intervalle on renouvelle les excitations: la faiblesse musculaire paraît avoir augmenté considérablement; les grenouilles rampent, mais ne sautent plus.

A 9 heures du soir, la parésie a encore fait de grands progrès.

A 10 h. 30, la paralysie est complète; les grenouilles meurent dans la nuit.

IV

Tentative de greffe.

Bien que nos premières tentatives de greffe n'aient pas été couronnées de succès, nous devons les rappeler ici, car elles ont donné des résultats assez encourageants et ont précédé les recherches postérieures plus heureuses d'Abelous, puis de Gourfein.

On insérait sous la peau d'une grenouille acapsulée, dans le sac lymphatique dorsal, des fragments de reins avec les capsules adhérentes. Dans ce cas, la survie fut plus longue que celle des grenouilles dont on avait détruit simplement les deux capsules. Elle fut le double au moins. Nous avons vu des grenouilles d'été ainsi traitées vivre cinq à six jours. A l'autopsie on remarque que les fragments des reins insérés dans le sac dorsal ont subi une altération très apparente; ils sont décolorés et paraissent réduits de volume. De plus, le pigment des capsules a complètement disparu, et on distingue très difficilement ces organes. Mais les fragments du rein n'avaient contracté aucune adhérence. Il ne s'agissait donc pas là d'une greffe véritable; il y a eu peut-être absorption lente de la substance capsulaire, phénomène correspondant à une injection continue d'extrait.

Expériences. — Le 29 août, à 7 h. 30, sur quatre grenouilles mâles, A, B, C, D, on détruit les deux capsules. Sur deux de ces grenouilles, C et D, on insère dans le sac lymphatique dorsal (en fendant la cloison aponévrotique latérale) les deux reins, avec leurs capsules attenantes, pris à deux grenouilles normales qui viennent d'être sacrifiées.

Le 31 août au matin, on trouve les deux grenouilles A et B mortes; les deux grenouilles C et D ne présentent pas de troubles.

Le 1er septembre au soir pas de troubles encore.

Dans la journée du 2 septembre, leurs mouvements paraissent affaiblis.

Dans la matinée du 3 septembre, on trouve les deux grenouilles mortes.

Peu de temps après, Abelous (22) réussissait à obtenir de véritables greffes, et, quand la greffe était prise, il enlevait les capsules, voyait l'animal survivre; puis douze jours après, détruisant la greffe, il observait le syndrome habituel des animaux privés de capsules. Gourfein (118), en utilisant la même méthode, a obtenu des résultats analogues; il a tenté en outre de greffer des capsules de cobayes, mais sans succès d'ailleurs.

V

Injection d'extrait de capsules.

Étant donné le faible volume des capsules, leur vascularisation intense, il y avait lieu de supposer *a priori* que les injections d'extrait seraient a peu près inefficaces. Nous avons néanmoins voulu tenter cet essai. Pour cela, nous avons pris les capsules avec les fragments de rein adhérents, et nous les avons broyées dans une solution physiologique de sel marin. Nous avons injecté cet extrait, mais nous devons dire que la survie n'a jamais dépassé de plus de vingt-quatre heures celle des grenouilles dont les deux capsules avaient été simplement détruites, et cette augmentation dans la durée de la survie est trop faible pour nous autoriser à tirer une conclusion favorable de l'utilité des injections d'extrait capsulaire chez les grenouilles acapsulées.

VI

Toxicité du sang des grenouilles acapsulées.

Si dans la veine abdominale ou même dans les sacs lymphatiques on injecte le sang d'une grenouille acapsulée et présentant tout le syndrome décrit plus haut à une grenouille

qui vient de subir la même opération, on observe une paralysie rapide et la mort.

On sacrifie une grenouille parésiée et mourante; on lave son appareil circulatoire avec la solution physiologique, en introduisant une fine canule dans le bulbe artériel et une autre dans le sinus veineux; on recueille le liquide qui s'écoule. On peut encore décapiter la grenouille, exciser son cœur et obtenir ainsi quelques gouttes de sang, mais la quantité est toujours minime et il vaut mieux laver l'appareil circulatoire, ce qui donne un mélange de sang et de solution saline. On injecte de 2 à 5 centimètres cubes de ce mélange soit dans la veine abdominale, soit dans les sacs lymphatiques d'une grenouille dont les capsules ont été détruites quelques heures avant et qui ne présente encore aucun trouble. Immédiatement après l'injection, la grenouille réagit normalement, mais au bout de quinze à vingt minutes, les mouvements s'affaiblissent, la paralysie est complète. Pourtant la grenouille vit encore quelque temps, et ce n'est qu'au bout de cinq à six heures que le cœur cesse de battre.

La même injection faite à une grenouille normale ne produit que des troubles très légers et passagers.

Tels sont les faits que nous avons observés dans une première série de recherches sur les grenouilles.

De ces faits nous avons conclu :

1° Que la mort qui se produit fatalement à la suite de la destruction des deux capsules est bien le résultat de la suppression d'organes essentiels et non point le résultat du choc opératoire, ni d'une inhibition, pour les raisons suivantes :

a) Les grenouilles ne présentent aucun troubles dans les vingt-quatre heures qui suivent la destruction totale.

b) Ces troubles sont encore plus tardifs quand la destruction n'est pas absolument complète.

c) L'insertion sous-cutanée de fragments de reins avec les capsules attenantes prolonge la survie, ce qui serait évidemment sans effet sur des phénomènes d'inhibition.

2° La mort n'est pas non plus la conséquence d'un trouble de la fonction rénale, ainsi que nous l'avons établi précédemment.

VII

Auto-intoxication.

Après avoir constaté la mort plus ou moins rapide des grenouilles acapsulées, la toxicité du sang de ces animaux pour des grenouilles opérées récemment, il fallait chercher le mécanisme même de l'auto-intoxication.

Nous avons remarqué, sur les grenouilles que venaient de succomber à la suite de la destruction des deux capsules et sur les grenouilles paralysées à la suite de l'injection du sang de grenouilles acapsulées mourantes, que l'excitation faradique du sciatique ou des nerfs lombaires ne produisait plus aucune contraction musculaire, alors que l'excitant électrique appliqué directement aux muscles déterminait encore des réactions manifestes.

Nous avons été naturellement conduits à nous demander si la substance toxique ou, pour ne rien préjuger, les substances toxiques qui s'accumulent dans l'organisme après la destruction des deux capsules, n'agissaient pas sur les terminaisons motrices à la façon du curare.

Pour résoudre cette question, le moyen le plus simple était de répéter l'expérience classique de Claude Bernard sur le curare, c'est-à-dire de mettre a nu le sciatique d'un côté et en appliquant au-dessous du nerf une ligature serrée sur le membre, d'interrompre la circulation en ne laissant subsister que la continuité nerveuse de la patte avec le tronc.

On prend une grenouille dont on détruit les deux capsules trois heures avant : cette grenouille est encore très vivace et réagit vigoureusement. On met à nu un sciatique et au-dessous du nerf on lie très fortemeut le membre au niveau du tiers moyen de la cuisse.

Immédiatement après, on recueille le sang et on lave l'appareil circulatoire d'une grenouille mourante à la suite de la destruction des deux capsules et on injecte 5 centimètres cubes de mélange de sang et de solution saline à la grenouille dont une patte avait été liée.

Immédiatement après l'injection, la grenouille réagit avec vigueur et saute avec vivacité. Mais au bout de quinze minutes elle présente des troubles parésiques très nets. C'est avec beaucoup de peine qu'elle fléchit le membre postérieur intact. En revanche, la mobilité des membres antérieurs paraît encore intacte.

On met à nu le sciatique gauche. Une heure après l'injection, il n'y a plus aucune contraction apparente dans la patte non liée; l'autre patte réagit par des contractions musculaires faibles, mais nettes. Si à ce moment on excite par un courant faradique très faible, presque insensible à la langue, le sciatique de la patte non liée, on obtient quelques faibles secousses du gastrocnémien. Les contractions sont beaucoup plus fortes dans la patte liée.

Au bout de deux heures, avec un courant de moyenne intensité, on obtient des contractions très énergiques dans la patte liée, des secousses à peine apparentes dans la patte opposée. A ce moment les mouvements respiratoires sont très ralentis.

Trois heures après l'injection, même avec un courant très fort (la bobine induite au 0), on n'obtient rien dans la patte non liée, tandis qu'un courant beaucoup plus faible, très supportable à la langue, donne lieu à d'énergiques réactions dans la patte liée.

Donc, le nerf de la patte non liée ne donne plus de contractions musculaires sous l'influence d'un courant faradique même très fort. Cependant les muscles de cette même patte réagissent encore avec un courant de moyenne intensité appliqué directement sur eux; les muscles de la patte liée réagissent avec un courant plus faible.

Nous trouvons donc dans ces faits une analogie remarquable avec les phénomènes de l'intoxication curarique. Sans doute les effets toxiques sont plus lents, ce qui peut être dû à la faible quantité de poison injecté. Mais les résultats définitifs sont comparables, à cette différence près que l'irritabilité musculaire paraît plus affaiblie que dans l'intoxication par le curare.

L'hypothèse émise sur l'accumulation dans le sang d'un poison présentant des analogies avec le curare a été très net-

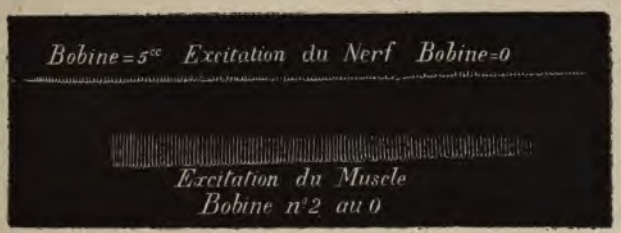

FIG. 1. — Grenouille acapsulée depuis 60 heures. L'excitation du nerf sciatique détermine une contraction à peine visible du muscle, l'excitation directe du muscle donne lieu à une série de contractions sensibles. ABELOUS (23).

tement attaquée récemment dans un travail de GOURFEIN (118). Après avoir confirmé nos recherches sur le rôle essentiel des capsules, sur la survie possible si on en laisse un fragment, sur les troubles dans le mouvement, GOURFEIN nie absolument le symptôme curarique signalé par nous. Il a constaté, même cinq heures après la mort, l'excitabilité du nerf sciatique, alors que chez nos animaux cette excitabilité avait disparu au moment même où le cœur s'arrêtait en diastole. Il ne paraît pas avoir répété notre expérience de CLAUDE BERNARD avec le sang d'une grenouille intoxiquée.

Nous avons, à la suite de la publication du travail de GOURFEIN, répété les recherches poursuivies autrefois avec ABELOUS, et nous avons pu constater de nouveau la disparition des réactions motrices chez les grenouilles acapsulées mourantes quand on excitait le nerf sciatique, alors que le même

courant qui se montrait inefficace quand il était appliqué sur le nerf, déterminait une contraction par excitation directe du muscle gastrocnémien.

VIII

Toxicité de l'extrait alcoolique de muscles de grenouilles acapsulées.

Après avoir constaté qu'en été, les grenouilles meurent plus vite, par destruction des capsules surrénales, qu'en hiver, et avant de connaître l'intéressant travail d'Albanèse (28) sur l'influence de la fatigue chez les animaux privés de capsules surrénales, nous avions émis l'opinion que la substance toxique qui s'accumule dans le sang devait se former pendant la contraction musculaire.

C'est guidé par cette idée, que nous avons cherché la toxicité de l'extrait musculaire de grenouilles acapsulées ou de grenouilles tétanisées, pour des animaux de même espèce normaux ou acapsulés.

On prépare trois extraits alcooliques en prenant 10 grammmes :

A. De muscles de grenouilles normales;

B. De muscles de grenouilles acapsulées depuis vingt-quatre ou quarante-huit heures ;

C. De muscles de grenouilles récemment acapsulées et électrisées;

D. De muscles de grenouilles à cœur ligaturé et électrisé.

Ces 10 grammes sont broyés dans de l'alcool à 90° avec du verre pilé; le liquide filtré est évaporé à siccité, puis redissous dans 10 centimètres cubes d'eau salée à 7 p. 100.

Expérience. — Grenouille acapsulée de 20 grammes, opérée de la veille.

Injection lente de 4 centimètres cubes de la solution A. Aucun phénomène appréciable.

Grenouille acapsulée de 22 grammes.

6 heures. Injection lente de 4 centimètres cubes de la solution B dans le sac lymphatique dorsal. A la fin de l'injection du quatrième centimètre cube, à 6 h. 5, on constate de la résolution musculaire, la pupille est contractée, la respiration faible, les mouvements spontanés font défaut; excité, l'animal rampe lentement et difficilement.

6 h. 30. La paralysie est complète, le sciatique reste cependant excitable.

6 h. 40. Cœur arrêté en diastole.

Grenouille normale de 22 grammes.

6 h. 10. Injection de 5 centimètres cubes de la solution B, vive réaction; l'animal saute.

6 h. 35. Toujours active, présente même une légère tendance au strychnisme. Contraction des pattes postérieures quand on fait une excitation électrique. Le lendemain, complètement remise.

Expérience. — Grenouilles du même poids (30 grammes), acapsulées. Injectées l'une avec 5 centimètres cubes de la solution D, la seconde avec solution C, la troisième avec solution A.

Les phénomènes de résolution apparaissent presque aussi rapidement pour les grenouilles injectées avec de l'extrait de muscle de grenouilles tétanisées, ayant la circulation arrêtée par une ligature sur le bulbe aortique, que pour celles injectées avec l'extrait de muscle de grenouilles acapsulées six heures avant, et tétanisées dans les mêmes conditions. Alors que les animaux ayant reçu les solutions C et D meurent une heure environ après l'injection, la grenouille injectée avec la solution A était encore vivante le soir, mais trouvée morte le lendemain matin.

Expérience. — Grenouille incomplètement cautérisée quatre jours avant.

Injection de 4 centimètres cubes de la solution B. Quinze minutes environ après la dernière injection, on observe la résolution des membres, la paresse du mouvement; mais une heure et demie après, l'animal paraît remis. Il suffit alors d'une injection de 1 centimètre cube pour faire revenir momentanément les symptômes parésiques. On trouvera dans nos recherches sur le chien une expérience qui présente une analogie complète avec cette dernière.

Signalons encore ce fait que l'extrait alcoolique du muscle des grenouilles acapsulées, évaporé à 100°, conserve sa toxicité.

CHAPITRE III

ABLATION DES CAPSULES SURRÉNALES CHEZ LE COBAYE ET LE LAPIN

I

Anatomie et Technique opératoire.

Le cobaye est l'animal de choix pour l'étude des fonctions des capsules surrénales chez les mammifères.

Les laparotomies chez cet animal sont faciles, son péritoine étant beaucoup moins susceptible que celui du lapin et même du chien. Et il suffit à cet égard de rappeler les expériences de Brown-Séquard, qui, en 1856, pour démontrer que la mort survenant après la destruction des capsules ne résultait pas du traumatisme, mettait à nu la masse intestinale d'un cobaye, la laissait traîner sur la table d'opération, puis refermait la cavité et voyait les animaux survivre quand on laissait intactes les capsules.

Un autre avantage est certainement le petit volume de l'animal, qui permet de l'emporter chez soi et de suivre plus facilement la marche des phénomènes. Mais à côté de ces points, surtout du dernier, qui ne paraîtra puéril qu'à ceux qui n'ont jamais eu l'occasion et le regret d'abandonner un animal intéressant, parce que la nuit et les règlements chassaient l'observateur du laboratoire, il en est un autre plus important encore.

Les capsules surrénales du cobaye sont volumineuses. Le paca seul, d'après PETTIT, posséderait ces organes aussi développés.

CUVIER (75) avait été déjà frappé de leurs dimensions et il donne le rapport existant entre le rein et la capsule chez quelques animaux très différents.

	Phoque.	Cheval.	Guenon.	Rat.	Cobaye.
$\frac{\text{Capsules}}{\text{Reins.}}$ . . .	$\frac{1}{150}$	$\frac{1}{30}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{8}$

Ayant pris un grand nombre de poids de capsules surrénales chez diverses espèces, nous avons calculé également, non plus le rapport du poids des capsules avec celui des reins, mais avec celui du corps, et nous trouvons les chiffres suivants.

	Chien.	Cheval.	Homme.	Lapin.	Cobaye.
$\frac{\text{Capsules}}{\text{Corps entiers.}}$	$\frac{1}{6000}$ à $\frac{1}{3000}$	$\frac{1}{12000}$	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{1500}$ à $\frac{1}{2000}$

Le poids des capsules peut varier d'un sujet à l'autre; cependant nous pouvons admettre que, sur 100 cobayes d'un poids de 500 à 600 grammes, 80 p. 100 possèdent des capsules pesant ensembles 26 à 30 centigrammes. Très rarement on trouve des poids inférieurs; quant aux poids supérieurs, ils sont plus fréquents, et nous avons même trouvé des capsules pesant 25 centigrammes chaque. Mais il faut à cet égard faire une réserve : l'hypertrophie que nous avons observée dans certaines conditions pathologiques doit peut-être être invoquée dans certains cas. Les cobayes en réserve sont exposés à de nombreux dangers de contagion, parfois même nous avons pu tomber sur des animaux ayant servi à des expériences antérieures et considérés comme guéris.

Dans notre mémoire, avec ABELOUS, nous insistions encore sur un point spécial : la rareté des capsules accessoires chez le cobaye. ALEZAIS et ARNAUD avaient signalé la fréquence

relative de ces corps supplémentaires chez le lapin, 1 lapin sur 20 présenterait d'après eux ces glandules. Les expériences poursuivies sur les lapins ne sont pas assez nombreuses pour permettre de confirmer ces chiffres. Je n'ai pas opéré plus de 60 de ces animaux, et chez un certain nombre d'opérés, les recherches n'ont pas été poussées de ce côté. Je dois signaler toutefois deux cas de capsules accessoires dans le voisinage de la veine cave.

Or chez les cobayes, — et nos recherches portaient alors sur plus de 150 animaux, — nous n'avions trouvé que deux cas de glandes supplémentaires, soit 1 sur 70, chiffre bien inférieur à celui cité plus haut et à ceux que nous pourrons donner pour les chiens

Les injections de toxine, en déterminant une hypertrophie, non seulement des glandes normales, mais des amas glandulaires surrénaux qui peuvent être disséminés dans la cavité abdominale, nous ont permis de reconnaître assez souvent des capsules accessoires chez les cobayes intoxiqués. Sans pouvoir donner de chiffres exacts, il nous paraît que la proportion pourrait être ramenée vers le chiffre de 1 p. 20. Mais il est probable alors que le même rapport serait modifié et dans le même sens chez le lapin.

Anatomie. — Les capsules surrénales chez les cobayes présentent dans leurs rapports avec les reins une situation analogue à celle observée chez l'homme. La capsule gauche a une forme prismatique, déprimée à sa face interne par l'extrémité supérieure du rein qu'elle recouvre, et auquel elle est reliée par un tissu conjonctif peu résistant.

Le tissu conjonctif qui l'entoure est du reste à peine visible à l'œil nu, il en est de même des trois groupes d'artères qui arrivent à la capsule, branche phrénique, branche rénale, branche aortique. Nous devons du reste signaler de nombreuses anomalies artérielles, ou plutôt, il nous paraît impossible d'assigner un type normal au système artériel capsulaire.

Le système veineux au contraire présente un type constant. A gauche, une grosse veine émerge du milieu de la face antérieure de la capsule, se loge dans une dépression creusée à cette face, puis, après un trajet très court, se jette dans la veine rénale. Plusieurs fois nous avons vu une veine musculaire se réunir à la veine capsulaire à sa sortie de la capsule. Dans un cas, il existait deux veines capsulaires, sortant toutes deux de la face antérieure de la capsule, l'une à la place normale, l'autre près de l'extrémité inférieure, en contact avec le rein. Les deux veines débouchaient à 1 millimètre à peine l'une de l'autre dans la veine rénale.

Le système nerveux est représenté essentiellement par des filets du sympathique, émettant de multiples filets qui, les uns, s'arrêtent dans la capsule, les autres passent au-dessus de la capsule pour se rendre aux reins.

La capsule droite présente des dispositions analogues, mais, au lieu d'être en relation avec la veine rénale, elle est en communication immédiate avec la veine cave. Son bord interne est accolé aux gros vaisseaux veineux, la veine capsulaire se jette dans la veine cave sans avoir perdu contact avec la surface de la capsule. Cette disposition anatomique complique singulièrement l'opération de la destruction totale de la capsule droite.

Lapins. — Les capsules surrénales du lapin sont beaucoup plus petites relativement au poids de l'animal que celles du cobaye. Des pesées de capsules surrénales faites sur vingt lapins de 1 500 grammes environ, nous donnent un poids moyen de 25 centigrammes avec des écarts maximum de 20 et de 35 centigrammes. Elles diffèrent du reste totalement d'aspect. Au lieu de la masse prismatique à bords mousses observée chez le cobaye, on trouve un corps lenticulaire très aplati, de couleur beaucoup plus pâle.

La capsule gauche est assez éloignée du rein, elle est même quelquefois en contact avec la veine cave, mais non d'une façon constante, ainsi que pourrait le faire croire la descrip-

tion de Pettit, et la veine capsulaire, comme chez le cobaye, se jette dans la veine rénale, mais tout près de son embouchure dans la veine cave; parfois même, nous avons trouvé cette veine se jetant directement dans la veine cave.

La capsule droite est complètement accolée à la veine cave, masquée par cette veine et quelquefois par la veine rénale. La veine capsulaire droite qui se jette dans la veine cave est toujours très courte, et dans un cas, elle n'existait même pas; la capsule était complètement adhérente à la veine cave, et en fendant ce dernier vaisseau, on pouvait distinguer dans les parois quatre petits orifices veineux provenant directement de la capsule et représentant en fait le type analogue des orifices veineux observé dans la veine capsulaire du chien.

Le système artériel n'offre rien de spécial, la branche surrénale de l'artère rénale paraît être le vaisseau le plus important à droite, alors qu'à gauche, on voit souvent une artériole importante partir de l'aorte.

Technique. — La technique opératoire est la même chez le cobaye et chez le lapin.

Nous donnerons tout d'abord le procédé que nous avons employé au début de ces recherches, procédé que nous avons pu modifier avec l'expérience acquise. Bien que la voie lombaire eût été préférée par la plupart des auteurs antérieurs, les difficultés que nous avons rencontrées, dans nos premières recherches de 1887 avec Rondeau nous ont amené à procéder presque toujours à l'aide d'une laparotomie latérale, en faisant partir l'incision de la dernière côte, sectionnant même quelquefois cette dernière; une incision de 3 centimètres et demi, dirigée de haut en bas, suffit dans la plupart des cas. La contention des intestins et surtout des lobes du foie pour la capsule droite est un des temps délicats de l'opération et qui exige une certaine habitude. Nous avons réalisé cette contention avec des éponges plates et douces, le foie se déchirant facilement. Inutile d'insister sur les précau-

tions antiseptiques. La capsule découverte, on la sépare du rein, qu'il faut récliner légèrement en bas avec l'extrémité d'une sonde cannelée. La face inférieure de la capsule se présente alors très nettement.

Quand il s'agit d'une destruction partielle, il suffit alors de toucher avec la sonde portée au rouge un point quelconque de la capsule, mais si l'on veut obtenir la destruction totale, il faut tout d'abord porter la sonde vers le tiers interne de la capsule, dans la région où la veine capsulaire émerge de l'organe. Il se produit alors une hémorragie d'un sang rouge (veine capsulaire), qu'un coup de sonde au rouge sombre, ou qu'une légère compression suffit à arrêter le plus souvent. On continue ensuite à évider la capsule avec le bec de la sonde, ou une curette portée au rouge. Les débris de la capsule sont enlevés avec une éponge fixée au bout d'une pince. Par ce procédé, la destruction complète, surtout pour la capsule droite, est difficile ; le plus souvent les débris qui restent sont touchés par le feu et leur fonction supprimée, mais on ne peut jamais être certain par l'évidement d'avoir détruit totalement le tissu capsulaire.

Nous avons également, dans un grand nombre d'expériences, passé une ligature au catgut à la base de la capsule gauche, espérant déterminer ainsi une atrophie progressive de l'organe.

Telle fut la méthode primitive, et si je la donne en détail, c'est qu'une grande partie de nos recherches ont été faites sur des animaux opérés de cette façon. Mais j'ai pu constater ensuite qu'il était possible d'extirper totalement, non seulement la capsule gauche, mais également la capsule droite avec la sonde cannelée. Les artères capsulaires sont très petites, il est inutile de poser des ligatures ; quant à la veine capsulaire, par suite d'une disposition anatomique que nous n'avons pas vérifiée, il est vrai, chez le cobaye ni chez le lapin, mais que l'on peut étudier sur le chien, le sang ne peut, dans les conditions ordinaires de la circulation, c'est-à-dire quand il n'y a ni compression de la veine cave en aval, ni

tiraillement de ce vaisseau, refluer de la veine rénale ou de la veine cave dans le tronçon veineux.

Nos animaux étaient des sujets adultes, d'un poids oscillant généralement entre 400 et 600 grammes (cobayes) et entre 1 500 et 2500 grammes (lapins). Quand nous avons opéré sur les deux capsules, soit pour une destruction totale, soit pour une cautérisation partielle, nous l'avons fait en un ou deux temps. Chez quelques sujets, la double opération a été faite en une fois ; chez d'autres, nous avons attendu de un à quinze jours, parfois plus longtemps, n'opérant du second côté que lorsque l'animal avait récupéré son poids primitif et même au delà, pour éviter ainsi l'objection de l'influence d'un second traumatisme, agissant sur un animal déjà affaibli par une intervention récente.

L'ablation de la capsule gauche peut être faite très rapidement, dix minutes environ depuis le premier coup de bistouri jusqu'à la pose du dernier fil cutané. Pour la capsule droite, il est plus difficile de fixer un délai, tout dépend des rapports plus ou moins étroits qu'elle présente avec la veine cave.

Adoptant l'ordre suivi dans l'exposé de nos recherches sur les grenouilles, nous formerons trois groupes d'expériences :

1° Destruction d'une seule capsule ;

2° Destruction partielle ou incomplète des deux capsules ;

3° Destruction totale des deux capsules.

II

Destruction d'une seule capsule.

C'est presque toujours la capsule droite qui a été détruite. Celle-ci, par suite du voisinage du foie et de la veine cave, est beaucoup plus difficile à opérer ; la difficulté était même regardée par Gratiolet comme telle, qu'il considérait cette ablation comme mortelle. Il nous a donc paru indispensable

de débuter toujours par le côté droit. Brown-Séquard avait déjà montré que cette opération n'est pas toujours fatale, et nos recherches à cet égard sont pleinement confirmatives. Nous avons détruit chez 157 animaux, 117 cobayes et 40 lapins, la capsule droite; un certain nombre de ceux-ci, quand ils ont été rétablis, ont subi la destruction de la deuxième capsule. Les animaux monocapsulés gardés en observation n'ont donné que sept décès, se produisant après plus de quarante-huit heures. Nous devons négliger nécessairement les décès survenus dans les deux premiers jours et causés par des hémorragies, ou des péritonites subaiguës résultant de fautes de technique.

Quand l'opération a été faite rapidement, sans traumatisme grave, les animaux, après la destruction d'une seule capsule, ne présentent aucun trouble apparent, ni dans la motilité ni dans la respiration. Le choc est nul. La température, qui pendant l'opération descend quelquefois jusqu'à 36°, remonte rapidement au chiffre normal.

Dans nos premières recherches, croyant avoir remarqué que les animaux anesthésiés résistaient moins, nous avions supprimé les anesthésiques, mais depuis, ayant constaté que la narcose était réellement sans inconvénient, nous avons, pour éviter aux animaux des souffrances inutiles, employé indifféremment le chloroforme et l'éther. Bien que l'animal mange, on constate assez fréquemment dans les premiers jours une perte de poids assez marquée, mais passagère, et les cobayes ou lapins reprennent ensuite leur chiffre primitif ou le dépassent. Les lapins paraissent supporter plus difficilement l'ablation d'une capsule, la dénutrition est plus durable et très souvent ils ne reviennent pas à leur poids primitif. Dans quelques cas cependant, l'amaigrissement a été rapide et continu, et deux animaux sont morts dans un état d'émaciation profonde, quelques jours après l'opération, sans que l'examen des organes ait pu nous expliquer les troubles profonds survenus dans la nutrition.

Cobaye mâle (poids 415 grammes). Le 22 janvier, destruction de la capsule droite. Pas de choc opératoire. On n'observe aucun trouble dans la motilité. L'animal mange bien dès le second jour; néanmoins, on constate une diminution de poids pendant la première semaine. Il existe, il est vrai, une suppuration superficielle de la plaie abdominale. La cicatrisation se fait néanmoins, et actuellement, en mai, c'est-à-dire quatre mois après l'opération, il pèse 505 grammes.

Cobaye femelle (poids 410 grammes). Le 31 mars, la capsule, qui se présente facilement, est bien détruite. Les débris sont enlevés à l'éponge et à la pince. L'opération est rapidement faite et sans hémorragie. Immédiatement après, l'animal réagit vigoureusement, marche sans difficulté. On le porte néanmoins à l'étuve à 30°, où il reste toute la nuit. Les jours qui suivent, et bien que l'animal ne présente aucun trouble fonctionnel, qu'il mange avec appétit de l'avoine et des carottes, il maigrit; son poids tombe, le quatrième jour, à 373 grammes. Le douzième jour, on trouve 394 grammes. Mais nouvelle rechute, le seizième jour, à 350 grammes. Il existe une suppuration très superficielle de la plaie, qui tend néanmoins à se cicatriser. A partir de cette époque, il reste stationnaire pendant huit jours, puis reprend ensuite. Récupère son poids normal le 29 avril, soit un mois après l'opération; et, le 26 mai, atteint 591 grammes.

Cobaye mâle (poids 441 grammes). Destruction, par cautérisation, de la capsule droite, le 7 avril. L'animal se remet immédiatement, il mange bien et, le 10 avril, trois jours après l'opération, il avait augmenté de 30 grammes; l'accroissement continue; le 15, il est à 500 grammes. L'animal, ayant été opéré ensuite de la seconde capsule, est mort, et l'autopsie a montré que la destruction de la capsule droite était complète.

Lapin (poids 1740 grammes). Destruction de la capsule droite le 3 juin, par la voie lombaire, hémorragie veineuse assez considérable mais qui s'arrête après compression de 10 minutes. Il se remet très rapidement; et immédiatement après l'opération boit de l'eau très avidement, le 4, mange avec appétit. T. 40°,3. Mais à partir de ce jour, tout en restant très vif, il maigrit de jour en jour; le 12, (P. 1420gr.; T. 39°.) Le 28, il paraît malade, mange peu, ses oreilles sont pendantes et chaudes (P. 1335gr.; T. 40°.) Puis il se remet, et, le 15 juillet, il pesait 1600 grammes.

III

Destruction partielle des deux capsules.

Dans une série de recherches, nous avons varié le genre de lésion : cautérisation en surface des capsules pour agir principalement sur la couche corticale, cautérisation profonde en ménageant le plus possible la surface pour agir sur la substance médullaire; mobilisation de tous côtés de l'organe, sauf dans la région du hile, et production des lésions de voisinage aussi importantes que lorsque nous cherchions une destruction complète. Enfin, nous devons faire rentrer dans ce groupe d'expériences les animaux chez lesquels nous avons voulu faire une destruction complète des deux glandes, et où l'autopsie nous a montré que cette destruction n'avait pas été totale.

Il résulte de l'ensemble de nos expériences, au nombre de trente-cinq, que les troubles observés sont fonctions de la gravité des lésions faites et de l'intervalle mis entre la cautérisation des deux glandes.

On peut diviser le groupe : cautérisation des deux capsules, en trois sous-divisions.

A. La cautérisation bilatérale a lieu à intervalles très rapprochés, soit dans la même séance, soit en espaçant les deux cautérisations de vingt-quatre heures à quarante-huit heures.

Les animaux survivent le plus souvent, mais ils présentent un amaigrissement lent et progressif, tout en continuant de manger. Dans quelques cas cependant, et après une période assez longue de dénutrition, l'amaigrissement s'arrête et la courbe du poids remonte, mais lentement.

Grosse femelle très vigoureuse (poids, 680 grammes). Le 21 avril, à trois heures, cautérisation de la capsule droite; l'opération est rendue difficile par une hémorragie provenant d'une déchirure du foie, la cautérisation porte sur un cinquième environ de l'organe dans la

région externe. L'hémorragie s'arrête d'elle-même, et l'animal, placé à l'étuve, réagit vigoureusement.

A 4 h. 30, on pratique une cautérisation analogue sur l'autre capsule; le point cautérisé est plus interne; et il se produit une hémorragie d'un sang rutilant, assez abondante, qui fait craindre d'avoir touché la veine capsulaire. Après l'opération, le cobaye est très prostré.

Le lendemain, l'animal paraît remis, mange avec appétit; mais dans la journée, il tombe dans une torpeur marquée, passagère. Les jours suivants, bien que l'animal mange, il existe une certaine torpeur; l'amaigrissement est rapide. Du 21 avril au 10 mai, la perte de poids est régulière : un peu de suppuration des plaies. Le 10 mai, c'est-à-dire en vingt jours, l'animal est tombé à 498 grammes, soit une diminution de 180 grammes; mais, à partir de cette époque, il paraît se rétablir, et au 25 mai, il atteint 610 grammes.

B. Si l'on met un intervalle de huit à dix jours entre les deux cautérisations partielles légères, les animaux ne présentent aucun trouble notable, à peine observe-t-on une diminution de poids passagère.

Nous avons des animaux opérés depuis plus d'un an, qui n'ont présenté aucun trouble et se sont reproduits dans le laboratoire, les deux générateurs ayant subi des lésions analogues. Inutile d'insister sur la non-modification des capsules surrénales des lapins issus de ces accouplements, même après deux générations de monocapsulés.

Lapine vigoureuse, albinos, $2^{k},258$. Le 9 février, cautérisation en surface de la capsule droite, le 10 février, cautérisation de la capsule gauche, presque totalement détruite. Le 11 février, aucun trouble apparent. Cette bête a eu depuis trois portées de 6, 8, 7, lapins absolument normaux. Elle n'a jamais présenté la moindre trace de pigmentation. Deux fois le père était un mono capsulé.

Cobaye femelle (poids 475 grammes). Le 31 mars, destruction partielle de la capsule droite, la destruction porte sur le quart externe. Le 12 avril, l'animal pèse 550 grammes; le 13, on cautérise profondément la région médiane de la deuxième capsule. Le 15 avril, poids 475 grammes; le 18, 495 grammes; le 28, 501 grammes; le 1er mai, 422 grammes; enfin, le 10 mai, 510 grammes; le 21 mai, 565 grammes.

C. Quand les cautérisations, sans être totales, portent sur une grande partie de l'organe, des deux côtés, les animaux maigrissent rapidement, et la mort survient presque toujours

dans un délai assez rapide, mais la survie est néanmoins beaucoup plus longue que lorsqu'il y a eu destruction totale (quatre à cinq jours environ). Enfin quelques animaux ont survécu et repris en partie leurs poids primitifs, malgré une très grande destruction des deux capsules.

Cobaye femelle (poids, 395 grammes). Dans la même séance, on cautérise les deux capsules, la destruction portant sur un quart de l'organe. En six jours, l'animal tombe à 230 grammes; il mange néanmoins et court dans sa cage. Mort le vingt-cinquième jour, dans un état d'émaciation profonde, 210 grammes. L'autopsie ne révèle aucune lésion péritonéale.

Lapin noir, femelle (P. 2^k,350). Enucléation complète de la capsule gauche, le 5 novembre, à 10 heures. A droite on enlève les deux tiers de la capsule et on tente de cautériser la partie adhérente à la veine cave. L'animal est très abattu. Placé à l'étuve, le lendemain, il reste couché, ne mange pas. (T. 36°,8). Respiration dyspnéique; (Poids 2^k,025.) Mort le lendemain à 11 heures. Phrénique inexcitable. Un petit fragment capsulaire paraît ne pas avoir été touché par la cautérisation.

IV

Destruction complète des deux capsules.

La destruction totale des deux capsules, quand il n'existe pas de glandes accessoires, entraîne fatalement et rapidement la mort.

Brown-Séquard, en 1856, donne comme survie moyenne, pour les cobayes adultes, treize heures; comme survie minima, neuf heures, et maxima vingt-trois heures. Enfin, dans une note plus récente il donna le chiffre moyen de neuf heures. Ce sont les mêmes chiffres que nous relevons dans nos recherches sur les cobayes comme sur les lapins. Nous insisterons plus loin, à propos des recherches sur les chiens, sur la nécessité de la destruction totale. Rappelons seulement ici que la lecture attentive des Mémoires de Tizzoni, d'Alezais et Arnaud montrent que ces derniers auteurs n'ont pas dû faire d'ablation totale.

Les animaux meurent fatalement, même quand on espace de plusieurs mois les deux opérations.

Dans ces conditions nous avons observé quelquefois une survie un peu plus longue, mais toujours très faible : douze heures environ. Brown-Séquard, dans son mémoire de 1856, a donné une description restée classique des accidents consécutifs à la destruction des deux capsules. Ces accidents sont de deux sortes : accidents paralytiques et accidents convulsifs.

Immédiatement après l'opération, les animaux s'affaiblissent graduellement. Ils s'engourdissent progressivement, et un peu avant la mort on voit survenir une parésie qui devient bientôt une paralysie complète des membres postérieurs. L'animal ne ramène pas ses pattes quand on les étend, la sensibilité est pourtant conservée; puisque le pincement des pattes postérieures détermine des mouvements réactionnels dans le train antérieur ou des cris de douleur. Bientôt le train antérieur est paralysé à son tour, l'animal tombe sur le flanc et devient dyspnéique. L'amplitude des mouvements thoraciques s'affaiblit et les animaux meurent de paralysie des muscles respiratoires

Ces symptômes se rapprochent évidemment de ceux observés chez les grenouilles acapsulées, et l'idée d'une auto-intoxication s'imposait naturellement. Il fallait donc rechercher si, chez l'animal à sang chaud, on pouvait retrouver les phénomènes vus par nous sur la grenouille. Nous avons, au moment de la mort, et même avant la mort, pendant la période préagonique, interrogé l'excitabilité des nerfs. Nous avons constaté que l'excitation du sciatique par un courant faradique ne déterminait pas de contraction musculaire dans la patte, alors qu'un courant de moyenne intensité, appliqué directement sur le muscle, déterminait des contractions très nettes.

Cependant la conductibilité sensitive du nerf paraît intacte, puisque, si l'on excite le sciatique dans sa continuité, on observe

dans le train antérieur des manifestations douloureuses : mouvements du cou et de la tête.

Au moment de la mort, si on excite le phrénique, qui, comme on le sait, conserve très longtemps son excitabilité sur l'animal normal, on ne détermine aucune contraction du diaphragme, bien que l'excitation directe de ce muscle produise des contractions énergiques.

Nous avons observé une résistance plus considérable des nerfs du plexus brachial, qui réagissent encore un peu à l'excitant électrique, alors que les mouvements respiratoires ont disparu, mais cette excitabilité très faible disparaît avec une extrême rapidité. Comme on le voit, ces troubles paralytiques présentent dans leur marche une analogie très grande avec les phénomènes de l'intoxication par le curare.

Cobaye mâle (poids, 500 grammes). Le 5 février, à 11 heures du matin, destruction des deux capsules, en espaçant d'une demi-heure les deux opérations; à 5 h. 30 du soir, parésie très marquée des membres postérieurs; à 5 h. 45, paralysie complète des pattes postérieures. Respiration dyspnéique. L'animal est mourant. A ce moment, on met à nu un sciatique et on l'excite par des courants faradiques de moyenne intensité. Pas de contractions musculaires. L'animal manifeste de la douleur par des mouvements réactionnels de la tête et du train antérieur. Les muscles du membre postérieur réagissent sous l'influence de faibles courants directement appliqués sur eux. A 6 heures, l'animal meurt. On ouvre rapidement le thorax et on excite le phrénique. Pas de contractions du diaphragme. Le diaphragme se contracte énergiquement quand on l'excite directement.

Cobaye mâle (poids, 373 grammes). Destruction de la première capsule (droite), le 31 mars; le 14 avril, à 10 heures, l'animal pèse 400 grammes. On détruit la deuxième capsule. Mort à 5 h. 30 du soir.

Cobaye mâle (poids, 570 grammes). Le 22 avril, à 10 h. 30, destruction de la capsule droite, hémorragie hépatique légère; l'animal réagit bien après l'opération. Température, 35°,6. Il est porté a l'étuve à 30°. A 2 heures du soir, l'animal va bien, la motilité est normale. Suintement sérosanguinolent à travers les lèvres de la plaie. L'animal est remis à l'étuve; le 23 avril, à 9 h. 30, l'animal va bien. Température, 38°,8. A 11 heures, destruction de la capsule gauche. On le met dans l'étuve à 2 h. 45. L'animal a l'œil très vif. Température, 37°. Il traîne un peu son train postérieur, mais n'a pas encore de paralysie. 3 h. 45, pas de troubles marqués de la motilité. A 4 heures, température, 35°,5.

A 9 h. 30, l'animal est affaissé, couché sur le flanc; le respiration est dyspnéique. Température au-dessous de 34°. A 10 heures, mort. Inexcitabilité des nerfs, pas de péritonite, pas d'hémorragies abdominales.

Dans certains cas, Brown-Séquard a observé, un peu avant la mort, des convulsions toxiques et cloniques. Nous avons constaté ces secousses convulsives chez un certain nombre de nos animaux. Le pincement d'une patte postérieure déterminait des réactions énergiques et prolongées. Ces faits semblent mal se concilier avec les phénomènes de paralysie que nous attribuons à une intoxication curariforme, et qui pour nous dominent la symptomatologie des animaux privés de capsules. Mais la différence n'est qu'apparente; au fond, la pathogénie des troubles peut être ramenée à une même cause. Tous les physiologistes, en effet, qui ont étudié l'action du curare, ont constaté fréquemment des convulsions précédant la paralysie, et une exagération du pouvoir réflexe de la moelle.

Il existe, au point de vue de l'évolution des symptômes, des différences individuelles dont il nous est difficile d'expliquer la cause. D'ailleurs nous avons toujours observé au moment de la mort, même sur les animaux qui avaient présenté des convulsions, la diminution de l'inexcitabilité des nerfs périphériques alors que les muscles réagissent.

CHAPITRE IV

ABLATION DES CAPSULES SURRÉNALES CHEZ LE CHIEN

I

Anatomie et Technique opératoire.

Les capsules surrénales du chien présentent, au point de vue opératoire, une difficulté particulière. Le tissu conjonctif qui entoure la capsule chez les rongeurs est mince, peu résistant; d'un coup de sonde, on isole la capsule; il n'en est pas de même chez le chien, où ce tissu très résistant, doit être séparé non seulement avec la sonde mais avec des ciseaux mousses.

Les rapports de la capsule avec le rein sont très éloignés, la capsule gauche est souvent à plusieurs centimètres de cet organe qu'il est pour ainsi dire inutile de récliner.

A droite, il faut, avant d'arriver à la capsule, en procédant par la voie abdominale, déchirer le ligament hépatico-rénal.

Le système artériel est analogue à celui signalé pour les animaux précédents. Les artères suprarénales proviennent de trois origines. Une branche provient de l'artère *lumbo abdominalis* (d'Ellenberger et Baum) ou artère diaphragmatique inférieure. Une seconde branche, artère capsulaire

moyenne, part de l'aorte à la hauteur de la mésentérique supérieure. Quelquefois même il part deux branches aortiques. Enfin la troisième branche dérive de l'artère rénale. Mais toutes ces petites artères se subdivisent avant d'arriver à la capsule, qu'elles abordent en fait de tous les côtés, quoique en plus grand nombre, par la face supérieure ou dorsale.

Chez les rongeurs, nous avons vu la veine efférente émerger de la capsule; chez le chien et chez les carnivores en général, c'est une veine pariétale qui, passant devant la capsule surrénale, et dans une dépression de la face antérieure, reçoit par quatre ou cinq pertuis le sang efférent de la capsule. Cette disposition est toute particulière. A gauche, la veine pariéto-capsulaire se jette dans la veine rénale; à droite, directement dans la veine cave, après un trajet très court. Nous insistons plus loin sur la disposition anatomique qui empêche le sang de refluer de la veine cave dans la veine capsulaire.

Les capsules surrénales reçoivent un grand nombre de filets nerveux sympathiques, et l'opinion de Bergmann (1836) sur les fonctions nerveuses des capsules surrénales trouve aujourd'hui encore de nombreux défenseurs. Sans entrer ici dans l'étude histologique de la capsule surrénale, car nous n'avons fait à ce point de vue aucune recherche personnelle, nous croyons devoir insister uniquement sur les relations étroites qui existent anatomiquement entre le système sympathique et la capsule.

Au-dessus de la capsule surrénale, inclus dans la tunique cellulo-adipeuse qui entoure et maintient l'organe, existe un plexus ganglionnaire (*Plexus suprarenalis*) qui émet de nombreux filets nerveux que l'on peut, malgré leurs rayonnements un peu diffus, ramener à trois groupes :

1° Un groupe réunissant le plexus suprarénal avec les nerfs splanchniques.

2° Un groupe envoyant de nombreux filets au ganglion cœliaque et au ganglion mésentérique supérieur. Parmi ces

filets il faut noter un nerf à peu près constant, beaucoup plus volumineux que les autres et qui va du ganglion cœliaque au bord supérieur de la capsule. Ce nerf est facilement isolable et nous avons pu l'exciter séparément.

3° Un groupe rénal qui se dirige vers le hile du rein et se confond, pour former le plexus rénal, avec des filets nerveux provenant directement du splanchnique d'une part et du plexus cœliaque de l'autre.

Manuel opératoire. — Le manuel opératoire varie suivant que l'on veut procéder à l'ablation d'une seule ou des deux capsules dans un même temps.

La capsule droite, par suite de ses relations intimes avec la veine cave à laquelle elle est accolée sur une partie de son bord interne, est de beaucoup la plus difficile à détruire. C'est donc toujours par elle qu'il faut commencer quand on veut procéder ensuite soit immédiatement, soit après un certain intervalle de temps, à l'ablation de la capsule gauche.

Tizzoni (219), Nothnagel (175) ont surtout employé la voie lombaire, qui permet d'arriver sur la face supérieure de la capsule; l'épaisseur des muscles à traverser, les cicatrisations difficiles que l'on observe dans ce cas et surtout le peu de jeu que permet l'ouverture dans ces régions à plans musculaires profonds m'ont fait rejeter ce procédé et, à droite comme à gauche, j'ai, après quelques essais peu favorables, procédé toujours par la voie latérale, en ne craignant pas de faire une longue incision partant de la septième ou huitième côte, oblique de haut en bas, d'avant en arrière, traversant les trois plans musculaires formés par l'abdominal oblique externe, l'abdominal interne et le transverse de l'abdomen. Le péritoine est incisé sur la sonde, et les intestins, le foie et le rein sont refoulés à l'aide de grands écarteurs en forme d'abaisse-langue ayant une largeur de 4 à 6 centimètres et une hauteur de 8 à 12 centimètres. Un jeu d'écarteurs nickelés de ce type et de dimensions légèrement différentes, facilite beaucoup l'opération. La partie coudée

sert de manches qui peuvent être tenus par des aides dont les mains ne sont pas rigoureusement aseptiques; grâce à leur poli, l'éclairage du champ opératoire s'obtient plus facilement.

La capsule ainsi découverte est entourée par un tissu conjonctif extrêmement dense et serré, et elle est coupée en son milieu par une veine volumineuse venant des parois de l'abdomen et allant se jeter dans la veine cave à quelques millimètres plus loin. Il faut avant tout jeter deux ligatures sur cette veine; la ligature pariétale est facile, celle du côté de la veine cave est plus difficile : la capsule lui étant accolée il est encore prudent, si l'on veut éviter du sang, de cautériser en outre légèrement la partie comprise entre les deux ligatures et qui reçoit le sang veineux de la capsule. Par suite même de la disposition du système vasculaire de la capsule surrénale, la circulation est très active. Ces précautions prises, la capsule peut être complètement libérée, même à droite, à l'aide de la sonde cannelée, de ciseaux peu coupants et des doigts. Dans ces conditions et en évitant les sections franches, les artérioles nombreuses mais peu volumineuses qui se rendent à l'organe ne donnent pas et il est inutile de procéder à leur ligature ou à leur pincement.

On procède ensuite à la toilette de la cavité péritonéale, avec de l'eau salée bouillie.

La capsule gauche s'opère de même, mais par suite de son éloignement de la veine cave, l'opération est plus facile et moins dangereuse. La veine capsulaire se jette dans la veine rénale, et la ligature est relativement facile à poser sur ce tronc veineux capsulaire compris entre la capsule et la veine rénale.

Quand par suite d'adhérence ou de déchirure de la capsule droite, on ne peut enlever en bloc la capsule, il faut recourir au grattage et à la cautérisation des fragments restant adhérents à la veine cave; le thermo ou le galvanocautère peuvent

être utilisés ; il est souvent plus simple et plus prudent de faire cette cautérisation avec une sonde chauffée au rouge sombre.

La capsulectomie double peut être pratiquée en une seule séance à l'aide de deux incisions, je l'ai faite également, à l'aide d'une longue incision sur la ligne médiane, en recueillant une partie des viscères dans des linges imbibés constamment d'une solution salée et chaude à 7 p. 1000.

C'est le procédé qui a été utilisé depuis par Cybulski (76) et Scymonovicz (210).

Quant au mode opératoire décrit par Thiroloix (213) nous l'avons utilisé quelquefois et nous croyons devoir le décrire, car il peut rendre des services, dans certains cas bien déterminés, mais il est, quoi qu'en dise son auteur, beaucoup plus dangereux, même quand on a l'habitude des opérations sur les capsules.

On pratique dans le flanc droit au-dessus des fausses côtes, une incision de 4 à 5 centimètres. Le chien anesthésié est légèrement incliné à gauche.) L'opérateur se place à la gauche du chien et libère les pattes postérieures, manœuvre qui permet de déprimer facilement la paroi abdominale antérieure. Le pouce et l'index gauche saisissent alors la capsule par sa partie moyenne, l'attirant avec force entre les lèvres de l'incision. Il est nécessaire de déchirer délicatement le feuillet péritonéal qui le recouvre, et de pratiquer plusieurs tractions en tous les sens. On passe sous la capsule ainsi attirée l'aiguille de Deschamps, munie d'un double fil de soie. Avec la pince à griffes on déchire encore quelques adhérences. On place les deux fils sur le pédicule conjonctivo-vasculaire qui retient la capsule à la paroi abdominale postérieure. L'un est lié vers le thorax, l'autre vers le bassin. Il suffit de sectionner au-dessus.

En lisant les Mémoires des auteurs qui ont opéré sur les chiens, on voit combien peu étaient préocupés d'enlever totalement les deux capsules, ce qui permet d'expliquer les survies observées par eux.

Gilberti et Di Matei ont obtenu des survies de cinquante-deux jours. Tizzoni n'a opéré que deux chiens, et s'est borné à extraire la capsule surrénale gauche, sachant, dit-il, grâce à l'expérience faite sur le lapin, que les lésions de l'axe cérébro-spinal se produisent tout aussi bien par l'extirpation unilatérale que par la bilatérale.

Je n'ai pu me procurer la technique opératoire suivie par les premiers opérateurs, ces détails ont une importence extrême ; la capsule droite, en effet, est fort difficile à détruire complètement, presque toujours on procède par évidement ou écrasement, comptant « sur la destruction complète secondaire par la nécrobiose à laquelle succombent le peu d'éléments qui restent de la capsule à la suite du processus réactif local. » (Tizzoni).

Nothnagel opérait par écrasement ; Alezais et Arnaud par raclage. Tous ces procédés nous semblent défectueux, étant données surtout les conclusions du travail de Tizzoni sur la régénération possible de la capsule.

Depuis cette époque, nous trouvons encore deux communications de survie après ablation des deux capsules sur le chien. Pal (190) a vu survivre six chiens sur huit opérés des deux côtés. Santi Rindone Lo Re (202) annonce un travail complet, mais dans la note de 1895 que nous avons pu consulter, il ne rapporte qu'un seul cas : l'animal a été abattu trente-six jours après l'ablation de la deuxième capsule sans avoir présenté aucun trouble caractéristique ; l'autopsie indiquait une destruction totale. L'auteur ne paraît pas s'être préocupé de rechercher l'existence de capsules accessoires.

Dans le cours de nos recherches poursuivies depuis quatre ans, 40 chiens ont été opérés ; 10 ont subi l'ablation simultanée des deux capsules ; 26 ont été opérés successivement des deux glandes ; 4 n'ont été opérés que d'un seul côté.

Pour les 10 chiens du premier groupe, il est impossible de faire la part du traumatisme et du choc opératoire, la mort arrivant toujours dans un délai très court après la destruction

des deux organes, que cette destruction ait été faite en une séance ou en deux séances espacées.

Parmi les 30 chiens opérés primitivement d'une seule capsule (presque toujours la droite, 25 sur 30), 4 ont succombé des suites opératoires immédiates (mortalité opératoire 12 p. 100). Un d'une hémorragie post-opératoire, 3 autres de péritonite. Les 26 autres ont survécu à l'opération; 22 d'entre eux sont morts à la suite de la destruction de la seconde capsule, dont 1 d'hémorragie, et 1 par le chloral, enfin une survie expliquée par l'existence d'une capsule accessoire.

Parmi les 3 monocapsulés survivants, 2 ont disparu, et le dernier est mort après cinq mois d'observations, avec des accidents identiques à ceux décrits par Tizzoni. La faible mortalité constatée, étant donné surtout qu'il s'agit de l'ablation de la capsule droite, permet d'affirmer que la mort survenant dans un délai très court après l'ablation de la capsule gauche, ne peut être attribuée au traumatisme.

L'intervalle compris entre les deux opérations a varié généralement de quinze à trente-six jours, et dans un cas il a été de sept mois.

Après la première capsulectomie, les animaux maigrissent pendant quelque temps, nous avons déjà signalé ce fait chez les cobayes et les lapins.

Nous avons eu très rarement une réunion par première intention, au moins pour la suture cutanée, l'autopsie nous a montré souvent des traces anciennes de péritonites localisées, d'adhérences du foie, qui suffisent à expliquer l'état maladif consécutif à l'opération. Au bout d'un certain temps, variable avec l'animal, la diminution de poids s'arrête et bientôt l'animal, récupère son poids primitif; j'ai presque toujours attendu que ce poids initial soit atteint pour procéder à la seconde ablation.

Quant aux troubles nerveux, je n'en ai jamais observé qu'un seul cas après la capsulectomie simple. L'ablation totale des deux capsules a toujours été suivie d'une mort rapide.

Sur les 26 chiens opérés en deux temps, et qui n'ont reçu aucune injection, la survie a varié de cinquante-deux heures à dix heures environ, donnant une moyenne de vingt-huit heures. Les animaux mourant souvent la nuit, il n'est pas possible d'indiquer la durée exacte de la survie, toutefois l'observation de l'état du chien dans la soirée et celui de son cadavre le matin permet de fixer d'une façon approximative l'heure de sa mort.

Thiroloix (212), dans la série d'expériences où il a procédé à l'extirpation totale, indique également des survies de vingt-cinq heures à quarante heures. Szymonowicz (210) donne comme moyenne (quatre expériences) quinze heures.

Quand l'opération est faite simultanément, la survie moyenne est beaucoup plus courte, dix-sept heures, avec un maximum de vingt-six ; il est difficile de faire la part du double traumatisme et de la destruction simultanée de l'appareil glandulaire.

Chez les quatre chiens qui ont survécu plus de trois jours, nous avons noté des désordres péritonéaux plus ou moins intenses. Dans ces cas, en effet, les difficultés opératoires avaient empêché l'ablation totale des organes et entraîné soit des hémorragies, soit des fautes contre l'antisepsie, soit encore des compressions prolongées des organes, qui expliquent les complications observées. Nous aurons l'occasion de revenir sur le chien VII qui a dû être tué le quarante-cinquième jour, en bonne santé, et qui n'était plus porteur que de la onzième partie de ses capsules. Ces chiffres de $\frac{1}{11}$, $\frac{1}{6}$ de capsules ne doivent pas être pris d'une façon absolue. Pour nous rendre compte de la partie laissée involontairement, nous avons pesé, sur quarante chiens, le poids des deux capsules surrénales. Les chiffres obtenus permettent de calculer pour un animal de poids donné, la valeur approchée de ces capsules normales. Le tableau de la page 50 ne donne pas des

Tableau général.

NUMÉROS d'ordre.	INTERVALLE compris entre les deux ablations.	SURVIE après l'ablation totale.	OBSERVATIONS.
I.	5 mois	»	Mort pendant la seconde ablation.
II.	15 jours	> 12 heures	
III.	20 —	> 36 —	
IV.	»	»	Mort de péritonite le 5e jour.
V.	»	> 12 —	
VI.	»	» —	Mort d'hémorragie secondaire.
VII.	35 —	∞ —	Tué le 45e jour; 1/11 de capsule restant.
VIII.	45 —	52 —	
IX.	»	15 —	1/7 de capsule restant.
X.	»	18 —	
XI.	50 —	15 jours	Mort cachexique; 1/6 de capsule restant.
XII.	52 —	> 12 heures	
XIII.	15 —	> 36 —	
XIV.	8 —	> 12 —	A reçu 60 cent. cubes du chien XIII.
XV.	» —	> 12 —	
XVI.	17 —	8 jours	Cachexie; péritonite; 1/6 de C. S. restant.
XVII.	» —	> 24 heures	
XVIII.	66 —	40 —	
XIX.	22 —	36 —	A reçu 80 cc. de sang de chien normal.
XX.	19 —	8 —	A reçu 50 cent. cubes du sang du XVII.
XXI.	»	> 12 —	
XXII.	20 —	20 —	
XXIII.	20 —	9 —	A reçu 80 cent. cubes du sang du XXII.
XXIV.	18 —	> 12 —	A reçu 60 cent. cubes du sang du XIX.
XXV.	»	26 —	1/6 environ des capsules restant.
XXVI.	16 —	> 26 —	
XXVII.	»	»	Disparu 3 mois après ablation de C. S. D.
XXVIII.	»	»	Disparu.
XXIX.	»		Mort de péritonite.
XXX.	»		Mort d'accidents nerveux. 4me mois.
XXXI.	»		Ligature C. S. G. Péritonite.
XXXII.	35 jours		Lig. de C. S. G. grave destruction de la C. D. survie.
XXXIII.	7 mois	17 heures	Capsule hypertrophiée 2gr,25.
XXXIV.	1 mois		Hémorragie secondaire.
XXXV.	»	26 heures	
XXXVI.	15 jours	»	Mort par le chloral.
XXXVII.	30 jours	> 18 heures	Lavage de l'organisme.
XXXVIII	5 jours	20 heures	
XXXIX.	»	Survie	Lavage de l'organisme C. accessoire.
XL.	»	12 heures	Injection de sérum de veine capsulaire.

NOTA. — Le signe > placé devant le chiffre de la durée de la survie indique un chiffre maximum, l'animal étant mort pendant la nuit et trouvé froid le matin à 8 heures.

moyennes, mais le poids exact des capsules de quelques chiens.

POIDS DU CHIEN.	POIDS DES DEUX CAPSULES.	POIDS DU CHIEN.	POIDS DES DEUX CAPSULES.
kg	gr	kg	gr
6,700	1.65	19	3.10
9.400	1.95	23	1,70
12,600	1.60	25	2.60
14.000	2,50	30	2,75
14,300	2,35	38	3.15
16.100	2,60	42	3,20

Les écarts notés dans ce tableau montrent les variations qui existent dans les rapports du poids de ces organes avec le poids de l'animal, oscillant de $\frac{1}{5633}$ à $\frac{1}{14000}$.

D'après les données fournies par quarante animaux, on peut déduire les moyennes suivantes :

Chiens.	Poids moyens des deux capsules.
	gr.
De 6 à 10 kilog.	1,60
De 8 à 10 —	1,75
De 10 à 12 —	1,90
De 12 à 14 —	2,20
De 14 à 16 —	2,50

Si l'on admet pour des chiens de 12 à 14 kilogrammes un poids moyen de 2gr,20, on peut se rendre compte de la valeur relative des fragments restants.

Or, chez le chien VII, il existait deux fragments, l'un très petit à gauche, l'autre plus volumineux à droite, mais qui, réunis, ne pesait pas 20 centigrammes, soit le 1/11 de l'organe. Chez les chiens XI et XVI, les parties restantes étaient plus fortes. Chez le chien XI, la capsule gauche était complètement détruite, mais à droite, près de la moitié de la capsule (0gr,35) était intacte, soit le 1/6 des deux glandes. Chez

le chien XVI, les deux fragments, l'un minuscule à gauche, avaient à peu près le même poids, 37 centigrammes.

Ces expériences montrent que dans les circonstances les plus favorables, la survie peut avoir lieu même après la destruction des neuf dixièmes des glandes surrénales. Nous n'avons, il est vrai, qu'un seul exemple après destruction aussi grande et en l'absence de capsule accessoire visible. Dans un certain nombre d'expériences, au contraire, la mort est arrivée avec les symptômes ordinaires, même quant à l'autopsie on trouvait des fragments de la capsule droite pesant $0^{gr},25$ à $0^{gr},30$. Mais il est toujours difficile, dans ce cas, d'affirmer dans quelles conditions se trouvent ces fragments au point de vue fonctionnel. Il nous paraît admissible de penser que dans le cas où l'animal résiste, le fragment restant a continué à fonctionner, et c'est ainsi que peuvent s'expliquer, d'après nous, les survies signalées par les auteurs, qui opéraient presque toujours par écrasement ou raclage.

Quant à la régénération de la capsule, indiquée par Tizzoni, je ne l'ai pas observée, ou tout au moins, n'ayant pas fait de recherches histologiques, elle a dû être assez faible pour échapper à l'examen macroscopiques. Le fragment de capsule restant, quand la section avait été faite aux ciseaux, montrait nettement la démarcation entre la substance corticale et la substance médullaire, et la réaction au perchlorure de fer indiquait qu'il ne s'était nullement développé de substance corticale sur la surface de section. On sait en effet que le tissu cortical ne se colore pas en bleu avec le perchlorure.

Je ne m'étendrai pas sur le mécanisme de la mort et la description que nous avons donnée pour les rongeurs est en tout point applicable aux chiens. Après l'opération l'animal se remet rapidement s'il a été chloroformé, plus lentement naturellement s'il a été chloralisé par injection intraveineuse, et pendant un temps variable, suivant la survie, l'animal peut marcher, boire, puis les phénomènes morbides apparaissent et s'accentuent rapidement. C'est même ici un point

intéressant et difficile à expliquer : que la mort arrive dans les douze heures ou que l'animal résiste trente-six et quarante-huit heures, ce n'est que dans les dernières heures qui précèdent la mort que surviennent l'affaiblissement de la motilité la gêne respiratoire. La parésie qui débute par le train postérieur, gagne peu à peu les muscles du tronc, puis les muscles respiratoires, et l'animal meurt; très souvent sans secousse, et parfois avec des convulsions asphyxiques localisées au train antérieur et sur la nature desquelles nous nous sommes déjà expliqué.

Accidents nerveux éloignés. — Tizzoni, Alezais et Arnaud insistent sur les accidents nerveux consécutifs à la destruction d'une capsule surrénale. Nous avons conservé plusieurs mois des animaux monocapsulés sans avoir remarqué chez eux l'existence de troubles nerveux. A l'exception cependant d'un seul cas dont nous rapporterons l'observation, intéressante en ce qu'elle est de tout point comparable à celles de Tizzoni.

Expérience XXX. — Chien de chasse de 10 kilogrammes.

Ablation, le 5 mai, de la capsule gauche.

L'opération est faite dans les meilleures conditions d'asepsie, et le cahier d'expériences ne porte aucune remarque spéciale. L'animal est complètement remis le lendemain, et huit jours après sa plaie est cicatrisée totalement. Au point de vue opératoire, cette laparotomie a été certainement une des meilleures.

Dans les premiers jours qui suivent l'ablation, l'animal perd de son poids, il tombe à 9^{kil}, 100 le douzième jour, puis il reste stationnaire ensuite. Le 15 juillet, c'est-à-dire soixante-dix jours après la destruction de la capsule, on trouve le chien couché dans sa case, abattu, refusant de marcher, les narines sèches. On lui offre du lait, mais en vain, alors que la veille encore il avait mangé la soupe ordinaire.

Le soir, vers 5 heures, il présente des mouvements convulsifs dans le train postérieur, mouvements cloniques assez faibles, aussi marqués cependant à droite qu'à gauche. Il y a un léger opisthotonos. La respiration est irrégulière, plutôt faible. La température rectale est de 37°75, bien qu'au toucher le corps donne une sensation d'abaissement thermique plus accentué.

A 7 heures du soir l'animal est dans le même état, la respiration plus faible encore. Trouvé mort le lendemain.

Autopsie. — Aucune trace de péritonite ancienne. A la place de la

capsule gauche enlevée, on touve un épaississement de tissu conjonctif dans lequel viennent se perdre les filets nerveux symphatiques du ganglion semi-lunaire, Macroscopiquement il n'existe aucune altération de ces filets nerveux. Tout les viscères abdominaux sont sains. La vessie est pleine. Le cerveau ne présente rien de spécial; il en est de même de la moelle. Cette dernière est coupée en tronçons et mise dans le liquide de Muller. Malheureusement, pendant la période des vacances, la pièce a été perdue et l'examen microscopique n'a pu être fait.

Les lésions de la moelle consécutives à l'ablation des capsules surrénales ont été décrites par Tizzoni. C'est une lésion descendante, qui frapperait plus spécialement les cordons de Goll; mais sa description est véritablement trop confuse pour qu'il soit possible de tirer des conclusions; il affirme par exemple qu'elle a le caractère des lésions systématiques, bien qu'elle puisse atteindre les « cordons postérieurs, la partie la plus interne et la corticale des cordons antérieurs, la zone sous-méningée des cordons latéraux et enfin toute la substance grise. »

Plus récemment Ettlinger et Nageotte (99) ont étudié les lésions des cellules du système nerveux central chez les animaux acapsulés, et ils ont signalé des altérations morphologiques de ces cellules (état fissuraire) qui leur ont paru caractéristiques.

Pour ces auteurs, ces altérations sont le résultat de l'auto-intoxication consécutive à la suppression des glandes surrénales ; elles ne se trouveraient pas chez les animaux n'ayant subi qu'une ablation unilatérale, alors que les lapins et le chien de Tizzoni étaient des monocapsulés.

Amplifiant sur les opinions de Tizzoni, d'Alezais et Arnaud, De Dominicis (78) vient affirmer que les capsules surrénales ne jouent aucun rôle comme glande à sécrétions internes, « qu'il semble irréfutable que par leur structure elles doivent être considérées comme des ganglions nerveux », et d'après ses expériences, la mort qui survient dans les trois ou quatre heures après l'ablation des deux capsules est due à une névrolysie, un shok.

Nous avons souvent enlevé les deux capsules à un animal, soit sous le chloroforme, soit même, chez le cobaye, sans anesthésie, et nous n'avons pas constaté une mort aussi rapide; tous les auteurs qui se sont occupés de ce sujet donnent des chiffres de survie analogues aux nôtres. D'autre part, s'il s'agit en réalité d'un shok puissant qui amène la mort en un espace de temps si court, comment se fait-il que l'ablation d'une seule capsule ne produise aucun trouble immédiat? « Après l'ablation de la première, dit-il (*loc. cit.*, p. 811), les animaux se portaient très bien. »

Nous n'avons pas répété l'expérience de De Dominicis sur l'influence de la section de la moelle faite avant l'ablation des capsules. En réalité cela n'offrait aucun intérêt, puisque ses animaux à moelle sectionnée mouraient dans un laps de temps inférieur ou égal à celui observé par nous chez des animaux à moelle intacte. Il est regrettable que de Dominicis n'insiste pas sur ses expériences et sur le mécanisme de mort. « Les animaux ne meurent que par suite d'une violente action névrolytique », mais cette action doit être bien atténuée quand la moelle est sectionnée, et cependant, même chez ces animaux, il constate les phénomènes consécutifs à l'ablation des capsules, absolument comme chez les animaux à moelle intacte; la seule différence se trouve dans le retard observé.

CHAPITRE V

TOXICITÉ DU SANG DES MAMMIFÈRES ACAPSULÉS

Opérant des lapins, Brown-Séquard vit que le sang des animaux privés de capsules surrénales est toxique pour un animal récemment opéré, tandis que la transfusion du sang d'un animal sain à un animal à l'agonie peut le rappeler à la vie. (*Journal de physiologie*, 1858.)

Les recherches poursuivies avec Abelous sur les grenouilles privées de capsules surrénales nous ont permis d'étudier cette toxicité du sang des animaux acapsulés, et enfin le mode d'action de l'agent toxique non encore isolé. Je ne reviendrai pas sur les phénomènes curariformes observés chez la grenouille, ayant reçu du sang d'une autre grenouille acapsulée, qui ont été signalés dans le chapitre II. Mais je dois rapporter ici les expériences faites avec du sérum de mammifères acapsulés (cobayes, lapins, chiens) soit à des grenouilles, soit à des animaux de même espèce que l'animal fournissant le sang.

I

Injection, à des grenouilles, de sérum de mammifères acapsulés.

Nous avons injecté à des grenouilles, chez lesquelles la circulation d'une patte postérieure était interrompue par la

ligature du membre à sa racine, du sang, du sérum, ou le produit du lavage de l'appareil circulatoire de cobayes et de lapins acapsulés, le sang étant recueilli soit au moment de l'agonie, soit même après la mort. Des expériences de contrôle étaient toujours faites en prenant des animaux malades ou morts à la suite d'opération du même genre, mais ne comportant pas la destruction totale des capsules, le plus souvent même, il s'agissait d'animaux succombant à la suite d'une tentative malheureuse de la destruction d'une capsule droite. Nous avons constaté que ces injections amenaient, après un laps de temps variable d'une ou deux heures, des phénomènes de paralysie, chez des grenouilles normales ou opérées de leurs capsules, l'excitation du nerf ne déterminant des réactions que dans la patte liée. Des doses égales ou même plus fortes de sang ou de sérum de cobayes ou de lapins non privés de leurs capsules (expériences de contrôle) injectées à des grenouilles témoins, ne donnent pas lieu à des troubles du même genre. Nous avons pu observer quelquefois, à la suite de l'injection de sang de cobayes qui avaient présenté des convulsions avant la mort, des phénomènes plutôt convulsifs que paralytiques. C'était des tremblements généralisés avec secousses fibrillaires coïncidant avec une impuissance motrice relative. Parmi les grenouilles normales injectées, les unes sont mortes, les autres se sont rétablies après avoir éliminé ou détruit les substances toxiques introduites avec le sang. Ce qu'il importe de retenir c'est la toxicité du sang des animaux acapsulés pour la grenouille, même normale.

II

Toxicité du sang des animaux acapsulés pour des animaux de même espèce.

Les expériences signalées déjà sur la toxicité du sang des grenouilles ou des cobayes acapsulés ont pu être reprises sur

des chiens acapsulés, avec cet avantage, que la quantité de sang obtenue était plus grande et les injections plus faciles. Le sang a été recueilli sur des chiens acapsulés, soit au moment de la mort, soit le plus souvent quelque temps après la mort, dans l'appareil veineux ; le sang mélangé avec une quantité donnée de solution physiologique était filtré, et les caillots exprimés dans un entonnoir obturé avec un tampon d'ouate hydrophile formant filtre. Le sang des expériences de contrôle a été recueilli sur des animaux placés dans des conditions analogues, mourants ou morts (après une opération quelconque) depuis le même nombre d'heures.

La quantité injectée par la veine saphène a varié de 50 à 80 centimètres cubes de sang pur, dilué dans une quantité variable d'eau salée. Dans quelques cas, la saignée étant faite avant la mort, nous avons pu recueillir du sérum en quantité suffisante pour les injections.

Chien de 10 kilogrammes opéré le 14 mars de la capsule droite. Après avoir perdu 1 kilogramme dans les douze premiers jours, sa plaie étant cicatrisée, il reprend rapidement et, le 3 avril, pèse $9^{kil},750$.

Après chloralisation légère (2 gr. de chloral dans 20 gr. d'eau, soit $0^{gr},20$ par kilogr.), il est opéré rapidement du côté gauche, la capsule est facilement isolée et enlevée en totalité à 10 heures du matin. On laisse l'animal sortir de la narcose, incomplète d'ailleurs, produite par le chloral.

A 2 heures, l'animal est complètement réveillé ; il marche quand on le force à se lever, sans présenter de troubles moteurs caractérisés. T. 38°.

A 4 heures injection lente de 50 centimètres cubes de sang du chien XVII, opéré deux jours avant des deux capsules et qui était mort en vingt-quatre heures. Immédiatement après l'injection, l'animal est détaché, la respiration devient anxieuse, le mouvement inspiratoire s'effectuant lentement, l'animal reste couché, mais quand on l'excite, il peut se lever et s'avancer d'une marche mal assurée ; la température s'abaisse à 37°,2.

A 5 heures, le chien reste couché sur le flanc, on met à nu le sciatique, l'excitation faradique de ce nerf donne lieu à des contractions encore assez énergiques dans la patte, la respiration devient de plus en plus lente, quelques secousses généralisées sans convulsions véritables. L'excitation du sciatique est encore efficace, et quand l'animal meurt, à 5 h. 50, on peut encore déterminer des contractions dans la patte

et dans le diaphragme avec un courant très énergique qui donne d'ailleurs des contractions beaucoup plus vives quand il est appliqué directement sur les muscles.

Chienne blanche de 11 kilogrammes, opérée de la capsule droite, vingt jours avant, n'a présenté rien d'anormal pendant les vingt jours qui ont suivi la première opération. N'a pas été pesée pendant cet intervalle. Le 5 avril elle pèse exactement $10^{kil},800$.

Ablation de la capsule gauche après chloralisation à 11 heures ($0^{gr},22$ par kilogr.) Il se produit une hémorragie légère par déchirure de la capsule, néanmoins l'opération est rapidement menée, hémostase avec une éponge très chaude. Après l'opération, 37°,7.

A 3 heures l'animal est sorti de sa narcose, il se tient sur ses pattes, marche quand on l'excite; la respiration est normale pour un chien qui vient de subir une laparotomie. T. 37°,7.

A 5 h. 30, injection de 80 centimètres cubes du sang de chien XVII mort la veille d'une double capsulectomie après vingt-quatre heures de survie, sang recueilli six heures environ après la mort par ouverture des veines jugulaire et cave.

A 6 heures, la respiration est dyspnéique; l'animal reste couché, marche difficilement; le cœur est ralenti, 36°,8.

A 6 h. 30. Un mieux sensible paraît se produire, la respiration faible est devenue plus régulière; il peut se tenir encore debout mais ne marche qu'avec beaucoup de lenteur.

A 8 heures, je trouve l'animal mort, encore chaud, 34°,5, les muscles parfaitement excitables au courant induit alors que l'excitation des nerfs ne donne lieu à aucune réaction. Le cœur est en diastole, les veines du thorax gorgées d'un sang noir, épais, visqueux.

Dans les deux autres expériences, XII et XXIV, dans lesquelles j'ai injecté du sang de chiens acapsulés, la mort est arrivée en moins de douze heures, malheureusement elle s'est produite pendant la nuit, et je n'ai pu observer les symptômes d'intoxication. Dans les premiers moments qui suivent l'injection, on ne note pas de symptômes de paralysie motrice bien caractérisés. La respiration surtout est atteinte. Existe-t-il encore dans le sang de l'animal récemment opéré, des substances émanant des capsules et qui masquent l'action des toxines injectées, de même qu'elles retardent l'action de celles produites par l'animal lui-même? ou bien ces substances toxiques, faiblement diffusibles, introduites dans un système vasculaire où la pression est très basse, mettent-elles

un certain temps à agir sur la plaque terminale pour supprimer son fonctionnement ou tout au moins en diminuer l'énergie? De ces deux hypothèses, prudemment émises, c'est à la seconde que je donne la préférence.

Quoiqu'il en soit, la survie a été très diminuée par l'injection de sang en quantité assez faible, 50 à 80 centimètres cubes, ainsi que le montrent les chiffres comparatifs suivants :

NUMÉROS des observations.	CHIEN TRANSFUSEUR. Survie.	NUMÉROS des observations.	CHIEN TRANSFUSÉ. Survie.
XIII.	> 36 heures	XIV.	> 12 heures
XVII.	> 24 —	XX.	8 —
XXII.	20 —	XXIII.	9 —
XIX.	36 —	XXIV.	> 12 —

Deux séries d'expériences de contrôle ont été poursuivies simultanément:

Injection de sang de chien, mort de la destruction des capsules, à un chien normal ou opéré partiellement des deux capsules.

Injection du sang d'un animal, mort par traumatisme simple, à un chien acapsulé.

La première série comprend deux expériences:

120 centimètres cubes de sang, exprimé à la presse, avaient été recueillis sur un chien mort de la destruction des capsules. La prise de sang remontait à six heures après la mort. 40 centimètres cubes, injectés à un chien d'un peu moins de 9 kilogrammes ($8^{k},700$), n'ont déterminé chez lui aucun symptôme, soit immédiat, soit ultérieur. Les 80 centimètres cubes restant ont été injectés au chien VII, dont il a été déjà question (page 48), et dont l'observation doit être donnée en entier.

Chien de chasse de $14^{kil},500$, opéré le 27 décembre de la capsule droite. L'opération est laborieuse, une partie de la capsule est située en

arrière de la veine cave, complètement adhérente à ce vaisseau, et on ne peut songer à l'ablation en un temps ; je procède par incision de la majeure partie de l'organe et par raclage et cautérisation.

Le 2 février, l'animal est en parfaite santé, il retrouve son poids primitif. On l'opère du côté gauche. L'opération est encore assez difficile et la capsule ne peut être énuclée en bloc.

Le 3 février, l'animal reste couché ; la plaie est en bonne voie ; faiblesse du train postérieur. T. 37°,8. L'état de faiblesse persiste quelques jours, l'animal maigrit: le 7 février, 13 kilogrammes ; le 9 février, 12^{kil},600. T. 38°,2. La plaie est cicatrisée, puis, à partir de cette date une amélioration manifeste se produit, le chien, jeune et caressant, redevient vif et gai, et il retrouve son poids. Le 18 février, 14 kilogrammes.

Le 20 février, injection de 80 centimètres cubes de sang de chien acapsulé. Après l'injection, l'animal est détaché, fait quelques tours dans le laboratoire, boit du lait, puis va se coucher et présente, deux heures après l'injection, un certain état de somnolence, de paresse dans les mouvements du train postérieur ; la respiration n'a rien d'anormal. L'excitation électrique faite à travers la peau n'indique rien de spécial. Cet état de paresse va en s'accentuant.

Dans la soirée, il y a presque de la parésie, cinq heures environ après l'injection. Mais la respiration reste régulière, la température, de 38°,6 est presque normale. Le lendemain vers 8 heures, il était complétement remis et ne présentait aucun symptôme morbide. Cet animal est resté en observation pendant trente-cinq jours après la seconde ablation, malheureusement, à la suite de contact avec un chien enragé, j'ai dû le sacrifier par mesure de prudence.

A l'autopsie, ainsi qu'il a été signalé plus haut on trouva deux fragments de capsules, l'un peu important à gauche, l'autre plus volumineux à droite, les deux réunis représentant le 1/11 du poids total supposé des capsules.

Cette observation présente un double intérêt : elle montre la survie possible avec un minimum de capsule, et, d'autre part, l'action parésiante passagère du sang d'animaux acapsulés sur des animaux chez lesquels la fonction surrénale est tout au moins atténuée. Marino Zucco a déjà signalé l'action curarisante du sang des lapins privés de capsules, il est intéressant de voir cette action se produire, même quand on emploie des doses de sang assez faibles, sur des animaux aux capsules diminuées. L'injection de sang d'un animal non privé de ses capsules, et mort par tout autre

traumatisme, à un chien privé de ses capsules, n'a amené aucune modification dans les phénomènes observés, ni dans la durée de la survie.

Chien de 12 kilogrammes, opéré de la seconde capsule, après un intervalle de vingt-deux jours. Reçoit 60 centimètres cubes de sang recueilli sur un chien mort par excitation électrique directe du cœur. L'injection a lieu quatre heures après l'ablation de la seconde capsule.

L'animal n'a présenté rien d'anormal, et il est mort dans un délai assez éloigné, de trente-six heures environ, supérieur même à la moyenne de vingt-huit heures, donnée par les autres expériences. Le sang de ce chien a été utilisé pour l'expérience XXIV.

Brown-Séquard, lors de la communication de ces observations à la Société de biologie, a signalé les résultats remarquables obtenus en transfusant du sang normal à des cobayes auxquels il avait soustrait, au préalable, une certaine quantité de sang intoxiqué. La survie des animaux a été notablement prolongée. La concordance des résultats dans les recherches de Brown-Séquard (1858-1892), d'Abelous et Langlois, de Marino Zucco, avec ceux exposés dans ce chapitre démontre nettement la toxicité du sang des animaux acapsulés.

III

Injection intraveineuse d'eau salée chez les animaux acapsulés.

Si la mort chez les animaux acapsulés résulte de l'accumulation dans le sang d'une substance toxique, et c'est cette opinion que toutes nos expériences antérieures nous conduisent à adopter, il était logique de chercher si le lavage de l'organisme par des injections intraveineuses d'eau salée permettait de prolonger la résistance des animaux acapsulés.

Cette question du lavage de l'organisme avait été étudiée

avec beaucoup de soin par le professeur DASTRE et notre ami P. LOYE.

Ils avaient montré, dans une série d'expériences conduites méthodiquement, et après avoir étudié les conditions nécessaires pour réaliser ces injections sans danger, par quel mécanisme le corps se débarassait de l'excès de liquide injecté.

Enfin ils avaient été amenés à rechercher si, par ce procédé, il était possible d'éliminer de l'organisme les principes toxiques produits au cours d'une maladie infectieuse. Mais les résultats expérimentaux avaient été loin d'être encourageants. Dans tous les cas, les animaux lavés (inoculés ou intoxiqués) avaient péri plus rapidement que les témoins.

Dans ces dernières années les injections d'eau salée, soit sous-cutanées, soit intrapéritonéales, soit intraveineuses, ont été préconisées par les chirurgiens et les médecins contre les maladies infectieuses. Les résultats cliniques signalés par de nombreux auteurs ont été plutôt satisfaisants, mais ils ne comportent nécessairement pas la rigueur des expériences de laboratoire.

Quoi qu'il en soit, nous avons cherché les effets de l'injection intraveineuse d'eau salée chez un animal acapsulé.

Nous n'avons fait que deux expériences.

EXPÉRIENCE XXXVII. — Chien de 7 kilogrammes.

Destruction des capsules à trente jours d'intervalle. L'ablation de la capsule gauche a lieu à 6 heures du soir, très facilement et très rapidement. L'animal avait reçu avant l'opération 4 centigrammes d'oxyspartéine et 2 centigrammes de morphine, la quantité de chloroforme employée minime, l'opération faite en douze minutes. A 7 heures et demie il paraît bien remis.

Le lendemain à 8 heures, une heure après l'opération, on le trouve couché, il remue la queue, mais ne se lève pas spontanément. Si on le force à marcher, il fait quelques pas, puis se couche de nouveau. Pas de défécation, pas de miction pendant la nuit. T. 38°,75.

Injection par la veine saphène de 100 grammes d'eau salée à 7 p. 1000

en vingt minutes soit 0gr,7 par kilogramme et par minute, chiffre optimum indiqué par DASTRE et LOYE.

A 9 heures l'animal marche un peu ; il boit une petite quantité d'eau, pas de miction.

A 10 h. 30, nouvelle injection de 300 grammes en trente-cinq minutes, soit un peu plus de 1 gramme par kilogramme et par minute. L'animal se couche aussitôt détaché, et meurt à 11 h. 55 sans convulsion.

A l'autopsie les reins ne présentaient aucune lésion apparente; l'examen histologique n'a pas été fait.

EXPÉRIENCE XXXIX. — Chien de 8 kilogrammes.

Ablation des deux capsules, par la voie médiane, le matin à 9 heures. Anesthésie par la méthode spartéo-morphine-chloroforme. L'opération dure une heure.

A 4 heures, l'animal est couché, affaibli ; pas de miction depuis l'opération.

Injection dans la veine saphène de 200 grammes d'eau salée en vingt minutes, soit plus de 1 gramme par kilogramme et par heure.

Le lendemain matin, l'animal marche quand on le fait lever ; il a uriné, mais, par suite d'une fuite de la cage, on ne peut connaître la quantité d'urine rendue. A 11 heures, nouvelle injection de 250 grammes d'eau salée en trente minutes.

Dans l'après-midi le chien prend du lait, il n'a pas l'air abattu; le troisième jour, l'animal mange ; sa plaie abdominale est en bon état, on supprime les injections.

Le septième jour, l'animal est complètement rétabli.

Il est sacrifié par hémorragie, et à l'autopsie on trouve une capsule accessoire accolée à la veine rénale près de son confluent avec la veine cave, ayant à sa face antérieure une veinule qui se jette dans la veine cave, au-dessus de la veine capsulaire normale, liée pendant l'opération. Cette capsule offrait le volume d'un petit haricot, 11 millimètres sur 7. Il n'est pas supposable qu'elle ait pu se développer pendant la courte période qui s'est écoulée entre l'opération et la mise à mort de l'animal; peut-être cependant a-t-elle subi une augmentation notable dans cet intervalle, ce qui expliquerait qu'elle n'a pas été aperçue pendant l'ablation de la capsule gauche.

La première expérience nous a donné un résultat en réalité négatif. L'animal est mort trente-six heures après l'opération. C'est une survie que nous avons noté déjà sur des animaux opérés en deux fois, et qui n'avaient reçu aucune injection. Quant à la seconde, la présence d'une capsule accessoire ne permet de tirer aucune conclusion.

On pourra nous objecter d'ailleurs que les quantités de

liquide injecté ont toujours été trop petites; un chien de sept kilogrammes renferme environ 800 grammes de sang, et les auteurs cités ont montré que le lavage de l'organisme ; c'est-à-dire l'élimination régulière par les reins d'une quantité d'eau égale à celle injectée par les veines, ne se produit que lorsque le liquide injecté représente approximativement le volume du sang total, et nous n'avons injecté que 300 grammes au plus. D'autre part, chez les animaux acapsulés, par le fait même de l'ablation des capsules et en dehors de l'influence ordinaire du traumatisme, la pression est toujours très basse, le tonus des vaisseaux est très diminué, l'élimination par la voie rénale est ainsi encore très compromise.

CHAPITRE VI

ACTION ANTITOXIQUE DU TISSU DES CAPSULES SURRÉNALES

Conduits, par nos recherches antérieures, à la conception d'un rôle antitoxique joué par les capsules chez l'animal vivant, nous avons voulu voir si cette action s'exerçait encore en dehors de l'économie, et vis-à-vis de substances sinon identiques, au moins analogues aux corps toxiques formés par l'organisme. Avec Charrin nous avons poursuivi ces recherches en utilisant, comme agent toxique, la nicotine (12).

Le manuel opératoire était tracé d'avance, nous devions suivre les procédés employés par Schiff, Heger, Roger, dans leurs recherches sur l'action antitoxique des tissus hépatiques.

Nous avons donc pris des poids égaux de foie, de rate, de muscles et de capsules surrénales sur le même animal. Ces tissus sectionnés en petits fragments ou finement broyés, suivant les séries d'expériences, ont été mis en contact avec des quantités égales d'une solution de nicotine.

On laissait macérer dix-huit, vingt-quatre ou trente-six heures, en s'entourant des précautions aseptiques habituelles, puis on filtrait sur de la ouate hydrophile stérilisée. L'injection était faite dans la cavité péritonéale de cobayes de poids égaux et appartenant à la même cage depuis longtemps.

Nous avons fait ainsi sept séries d'expériences. Mais nous devons éliminer les séries dans lesquelles la dose de nicotine étant trop faible ou trop forte, tous les animaux ont survécu, ou au contraire tous sont morts dans le même délai.

Ayant utilisé une nicotine commerciale dont nous ne pouvons garantir le degré de pureté, tous les chiffres que nous rapportons ici indiquent des milligrammes de ce liquide, mais la même substance ayant été continuellement employée, les variations dans la marche de l'intoxication sont toujours comparables.

IIIe SÉRIE

On fait un mélange de 1 centimètre cube de nicotine avec 100 centimètres cubes d'eau distillée. 1 centimètre cube renferme 1 milligramme de la nicotine employée. A 20 centimètres cubes de cette solution on ajoute 2 grammes : — A. de capsules surrénales de chien, — B. de foie, — C. de muscles, — D. de rein. — Après macération de vingt heures on filtre sur ouate, et on injecte les liquides obtenus à 12 cobayes de poids variant entre 500 et 554 grammes.

Injection de 8cc = 8millig de nicotine.		*Injection de 6cc = 6millig de nicotine.*	
T. Nicotine pure	Tous morts.	T. Nicotine pure.	Mort.
A. — et Caps. sur. . .		A. — et Caps. sur.. .	Survie.
B. — Foie.		B. — Foie.	—
C. — Muscles . . .		C. — Muscles . . .	Mort.
D. — Reins		D. — Rein.	—

Les différences sont quelquefois plus accentées; dans la série V, des cobayes de même poids, injectés avec la même solution de nicotine mise en contact avec du foie et des capsules surrénales de $8^{mg},15$, ont survécu, alors que les animaux injectés avec la solution de nicotine-muscle, ont succombé avec 7 milligrammes.

Nous avons négligé, dans le cours de ces expériences, la toxicité propre de l'extrait capsulaire. Et cependant, certains de nos cobayes ont survécu après avoir reçu des doses d'extraits capsulaires relativement fortes : 40 à 50 centigrammes.

L'action antitoxique des capsules surrénales *in vitro* vis-à-vis des alcaloïdes, est à peu près égale à celle du foie; peut-être nous a-t-elle paru un peu supérieure; mais les différences sont si faibles qu'on ne saurait insister, et il faut ajouter que si l'action antitoxique dans l'organisme était fonction du poids de l'organe, le foie par son volume doit jouer un rôle protecteur autrement important que les capsules.

Nos premières recherches ont porté exclusivement sur la nicotine; j'ai fait depuis quelques expériences avec la strychnine et l'atropine.

Avec ces deux substances, j'ai vu également une diminution de la toxicité, mais en réalité assez faible.

Signalons à ce propos une divergence de vue entre Albanèse (287) et Abelous (25). Après avoir montré que la neurine est très toxique pour les grenouilles acapsulées, le physiologiste italien insiste sur la résistance égale des grenouilles normales et des grenouilles acapsulées pour la strychine et l'atropine, alors que le professeur de Toulouse a vu la même dose de sulfate d'atropine (15 milligrammes) déterminer des troubles graves chez les grenouilles acapsulées, et ne produire aucun effet chez des grenouilles d'un poids moitié moindre dont les capsules étaient intactes ou partiellement détruites, et dans tous les cas les reins cautérisés superficiellement.

L'ensemble de nos recherches venant à l'appui du premier travail de Brown-Séquard, et confirmé d'autre part par les travaux nombreux qui ont paru dans ces dernières années sur la fonction des capsules surrénales, tend à montrer le rôle antitoxique que ces organes exercent, tant sur les auto-intoxications que sur certaines intoxications expérimentales.

Résistance aux toxines des animaux monocapsulés.

Les faits que nous allons rapporter maintenant paraitront donc en contradiction avec nos conclusions premières. Quoi

qu'il en soit de l'interprétation, nous devons rapporter les résultats suivants.

Persuadés qu'en supprimant une capsule surrénale à un animal nous devions diminuer sa résistance aux infections ou aux produits solubles des agents infectieux, nous avons, avec CHARRIN, inoculé à des cobayes monocapsulés des cultures stérilisées des bacilles pyocyaniques.

Ire SÉRIE

Injection de 1 centimètre cube de culture virulente.

COBAYES TÉMOINS.		COBAYES MONOCAPSULÉS 8 ET 10 JOURS AVANT.	
A. Mort. . . .	40 heures après.	Mort.	45 heures après.
B. —	48 — —	—	50 — —
C. —	50 — —	—	55 — —
TOTAL .	138 heures.	TOTAL. . .	150 heures.
MOYENNE .	46 —	MOYENNE. .	50 —

IIe SÉRIE

Injection de 1 centimètre cube d'une nouvelle culture virulente pyocyanique.

COBAYES TÉMOINS.		COBAYES MONOCAPSULÉS DEPUIS 15 JOURS.	
A. Mort. . . .	30 heures après.	A. Mort. . . .	30 heures après.
B. —	30 — —	B. —	40 — —
C. —	40 — —	C. —	48 — —

Les chiffres de cette dernière expérience sont moins absolus, l'heure précise de la mort n'ayant pu être notée exactement pour quelques uns.

IIIe SÉRIE

Injection de 3 centimètres cubes de culture stérilisée.

COBAYES TÉMOINS.		COBAYES MONOCAPSULÉS 5 ET 6 JOURS AVANT.	
A. Mort. . . .	30 heures après.	A. Mort. . . .	26 heures après.
B. —	30 — —	B. —	30 — —
		C. —	46 — —

IVe SÉRIE

Injection de 3 centimètres cubes de culture stérilisée.

COBAYES TÉMOINS.		COBAYES MONOCAPSULÉS (3 SEMAINES).
A. Mort. . . .	48 heures après.	A. Survie.
B. —	50 — —	B. Survie.

Ve SÉRIE

A. *Injection de 2 centimètres cubes de culture stérilisée.*

COBAYE TÉMOIN.	COBAYES MONOCAPSULÉS 24 HEURES APRÈS L'INJECTION.
A. Survit après avoir présenté des symptômes toxiques graves.	A. B. Survivent et se rétablissent aussi rapidement que des cobayes non injectés.

VIe SÉRIE

Injection de 2 centimètres cubes d'une culture stérilisée.

3 cobayes, dont 2 animaux de la série précédente, complétement remis, ayant récupéré, même au delà, leurs poids primtifs. Cobayes normaux. Morts : le premier six heures, le second neuf heures après l'injection ; le monocapsulé, malade dix heures après l'injection, mais susceptible de vivre quelques heures encore d'après l'observation comparée des autres. — Injection de 16 centimètres cubes d'eau salée sous la peau. — Vivant le lendemain. — Vingt-quatre heures après, nouvel état grave; 16 centimètres cubes d'eau salée. — Vivant le surlendemain et guéri depuis.

Nos expériences ont porté sur vingt-sept animaux, dont treize monocapsulés. Certes nous n'avons pas toujours eu dans nos séries des résultats aussi nets que ceux de la série IV, dans laquelle les animaux opérés ont seuls survécu, mais il n'en est pas moins vrai que dans toutes les séries, la survie des opérés a été plus longue que celle des animaux normaux. Il serait étrange d'invoquer le traumatisme lui-même comme l'un des facteurs de la résistance de l'organisme : toutes les recherches antérieures semblent en effet démontrer que les animaux ayant un organe lésé présentent un terrain plus favorable aux agents infectieux. Aussi avons-

nous cru devoir reprendre quelques expériences de contrôle. Des cobayes ont été laparotomisés, le rein libéré de ses attaches, la capsule plus ou moins tiraillée, mais non isolée de ses connexions vasculaires et nerveuses. Ces animaux, injectés ensuite, sont morts aussi rapidement que les sujets normaux, mais, nous devons le reconnaître, dans le même délai et sans que le traumatisme ait paru exercer une influence accélératrice.

Quant à la survie du cobaye monocapsulé de la série VI, auquel nous avons fait des injections d'eau salée, nous ne savons pas si elle doit être attribuée à cette intervention thérapeutique ou si l'animal aurait survécu.

Les résultats obtenus, il faudrait les expliquer. Nous avouons ici notre embarras. Dans la note que nous avons communiquée à la Société de Biologie avec Charrin sur ces recherches, nous avons émis l'hypothèse suivante, en nous appuyant sur les lésions observées dans les capsules des animaux empoisonnés par les toxines, lésions sur lesquelles nous aurons à revenir dans une autre partie de ce travail.

Sous l'action des toxines, on voit se réaliser, dans une première période, une hyperactivité glandulaire; les cellules réagissent avec énergie; elles engendrent sans doute en quantité plus grande la substance toxique inconnue signalée dans l'extrait capsulaire, peut-être produisent-elles d'autres produits nouveaux qui, se déversant dans l'organisme, ont déterminé par suite une auto-intoxication qui va ajouter ses effets à l'intoxication attribuable aux toxines pyocyaniques; en suprimant une capsule, nous diminuons la quantité de ces substances toxiques surrénales résorbables. — Si les résultats, bien que constants, sont peu accentués, si l'augmentation dans la survie est faible, c'est que nous ne pouvons enlever qu'un seul de ces viscères.

CHAPITRE VII

EXTRAIT DES CAPSULES SURRÉNALES

I

Toxicité de l'extrait.

Pellacani, en 1879, signala le premier l'action toxique de l'extrait aqueux de capsules surrénales, puis en 1883 il fit paraître, en collaboration avec Foa (102), un mémoire plus complet sur cette question.

Dans ce travail sur le ferment fibrinogène et sur les actions toxiques exercées par certains organes frais, les auteurs italiens s'attachent surtout à démontrer la possibilité de déterminer des coagula par l'injection de parenchymes.

« L'injection intra-veineuse d'extrait capsulaire détermine une mort presque foudroyante (deux minutes après l'injection) qu'ils attribuent à la formation d'un caillot.

Citons une de leurs expériences.

Injection à un lapin, dans la veine auriculaire, de 3 centimètres cubes d'un extrait filtré de six capsules de bœuf diluées dans 40 grammes d'eau. Respiration précipitée, mouvements péristaltiques de l'intestin, évacuation de matières fécales, secousses convulsives, généralisées, opisthotonos, dilatation pupillaire, arrêt respiratoire et mort.

L'injection sous-cutanée amène la mort dans les vingt-quatre heures.

Guarnieri et Marino Zucco (123), qui reprennent ces expériences, essaient d'isoler le principe actif et concluent qu'il s'agit dans l'espèce d'un phospho-glycérate de neurine.

Dutto, Guarruceri, arrivent aux mêmes conclusions. Dutto trouve de la neurine dans l'urine des addisoniens. Et nous avons vu qu'Albanèse a montré que les grenouilles acapsulées étaient très sensibles à l'intoxication par la neurine.

Alezais et Arnaud (30) multiplient les expériences pour arriver à cette conclusion : que la substance des capsules surrénales à l'état frais ne renferme aucun principe toxique. Ce dernier ne s'y développerait que dans certaines conditions après la mort de l'animal, et pendant les manipulations nécessitées par la préparation de l'extrait. Ils ajoutent toutefois que la question est loin d'être résolue.

Tizzoni (217) est beaucoup plus affirmatif : « Je ne veux pas nier qu'on puisse extraire une substance vénéneuse des capsules surrénales convenablement manipulées, mais je veux seulement affirmer que cette substance n'existe pas toute formée pendant la vie, et qu'elle se produit seulement quand les éléments qui constituent le parenchyme de l'organe sont soustraits aux conditions naturelles de leur existence. »

On verra plus loin, comment les expériences de Cybulski et les nôtres démontrent nettement que les capsules surrénales déversent continuellement dans le sang un principe essentiellement actif.

En 1891, quand nous communiquions nos premières recherches avec Abelous sur les effets de la destruction des capsules surrénales chez les grenouilles et le cobaye, on était surtout frappé des résultats signalés par Gley en France, par Vassale en Italie, de survie obtenue chez des animaux thyroïdectomisés par des injections d'extraits aqueux de la glande thyroïde.

Il était donc tout indiqué de chercher à obtenir les mêmes résultats avec l'extrait de capsule surrénale.

Les extraits furent préparés suivant diverses méthodes. 1° La glande fraîche était coupée par fragments, mise à macérer dans de la glycérine, puis on ajoutait une quantité d'eau salée; — on laissait reposer et on chargeait la seringue, armée de l'aiguille pour arrêter les grosses particules, sans filtration préalable. 2° Même procédé, mais filtration, soit sur papier, soit sur ouate, soit même au filtre d'Arsonval sous pression. 3° Eau salée à 7 p. 1000, comme véhicule sans glycérine. Inutile de dire que l'on opérait aussi aseptiquement que possible.

Les doses de substances fraîches ont varié considérablement de 5 à 25 centigrammes pendant la durée de l'expérience, ce dernier chiffre représentant le poids des capsules enlevées.

Expérience. — Cobaye mâle, 580 grammes.

Ablation des deux capsules terminée en 40 minutes.

L'opération a été faite très rapidement, pas de shock. L'animal réagit très vivement quand on pose les derniers points de suture cutanée.

Extrait capsulaire. 4 capsules de cobayes pesant ensemble 1 gramme broyées avec 2 centimètres cubes de glycérine et 50 centimètres cubes d'eau salée.

4 heures. — L'animal est bien. Injection de 6 centimètres cubes d'extrait.

5 heures. — Injection de 3 centimètres cubes. Aucun symptôme morbide.

7 h. 30. — L'animal mange un peu. Respiration 72, T. 38°

7 h. 45. — Injection de 2 centimètres cubes. La respiration s'accélère après l'injection.

9 h. 30. — Pas de troubles apparents. L'animal mange de temps en temps. Respiration 88.

11 h. 30. — Pas de troubles. Le cobaye continue à manger.

Minuit. — Injection de 2 centimètre cubes. L'animal crie; la respiration s'accélère.

Minuit 55. — L'animal crie, paraît inquiet. Respiration 88.

1 h. 15. — Mange encore.

2 h. 35. — Respiration très accélérée, 100 par minute. Il gémit doucement, d'une façon continue, présente par moments quelques soubressauts. Mouvements très énergiques quand on le pince. Malheureusement la canule de la seringue est bouchée, on n'est pas au laboratoire (2 h. 35 du matin!) et il faut renoncer à faire de nouvelles injec-

tions. On essaie de faire prendre de l'extrait par la bouche sans succès.

4 h. 15. — Polypnée extrême. 120 respirations. Se tient sur ses pattes. Mouvements convulsifs.

4 h. 30. — Couché sur le flanc, haletant. — Les pattes sont paralysées.

5 heures. — Mort.

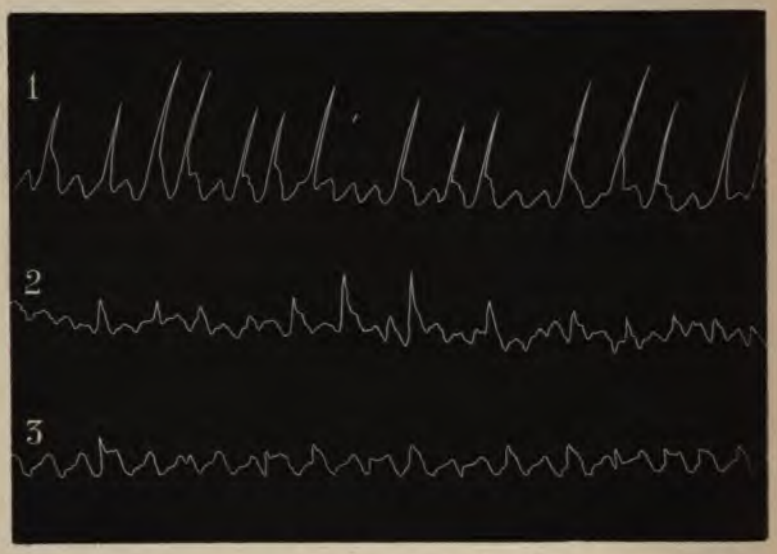

Fig. 2. — Cobaye. — Effets de l'injection d'extrait capsulaire sur un animal acapsulé.

I. A 3 heures et demie, secousses convulsives portant sur les muscles respiratoires, enregistrées avec le cardiographe double de Marey. — 2. A 4 heures, première injection de 5 centimètres cubes d'extrait, diminution des secousses. — 3. A 5 heures, nouvelle injection de 5 centimètres cubes, suppression des secousses. Mort de l'animal à 7 heures du soir.

Durée de la survie, quatorze heures. Injection de 13 centimètres cubes représentant 26 centigrammes de substance capsulaire.

Cobaye, 500 grammes.

La destruction des deux capsules est terminée à 2 heures.

A 3 h. 30. — L'animal est sur le flanc et la respiration est irrégulière, convulsive. Le tracé est pris à l'aide du cardiographe double de Marey, appliqué sur le thorax (fig. 2).

A 4 heures. — Injection de 5 centimètres cubes d'un extrait aqueux de capsule surrénale de cobaye au dixième. Quelques minutes après l'injection, les mouvements convulsifs sont atténués, la respiration restant toujours irrégulière.

5 heures. — Injection de 5 centimètres cubes de l'extrait, les convulsions cessent, la respiration devient plus régulière, l'animal paraît reprendre un peu de force ; détaché, il essaie de se tenir sur ses pattes, mais à 6 heures, il retombe sur le flanc sans réagir aux excitations et il meurt à 7 heures. Le sciatique, excité par un courant faradique immédiatement après la disparition du réflexe cornéen, est à peine excitable.

La survie a été de cinq heures, inférieure par conséquent à la moyenne de celles observées.

Lapin de 1850 grammes.

Opéré de la capsule droite le 10 novembre.

Après avoir perdu 275 grammes dans les huit premiers jours, il remonte ensuite, et le 1er décembre pèse 1975 grammes. Opéré à 9 h. 30 de la capsule gauche.

A 6 heures du soir, l'animal est sur le flanc. Mouvements convulsifs généralisés, les oreilles froides, les vaisseaux de l'oreille à peine visibles. T. 36°. Injection dans la veine de l'oreille de 3 centimètres cubes d'un extrait capsulaire de chien, filtré sous pression. Immédiatement après l'injection, l'animal lâché fait quelques pas, la respiration, quoique rapide, est régulière; les vaisseaux de l'oreille opposée à celle de l'injection sont dilatés. Température prise dix minutes après l'injection, 37°,2. Mais l'effet est peu durable.

A 7 heures l'animal retombe sur le flanc, les convulsions reparaissent, la respiration est faible, les battements cardiaques à peine sensibles. L'animal est mourant quand on quitte le laboratoire.

Nous avons répété ces expériences un certain nombre de fois, sans jamais obtenir des résultats réellement encourageants; les prolongations de survie (quatorze heures) observées dans des cas très rares ont été vues également sur des animaux acapsulés et n'ayant pas reçu d'injection; nous ne pouvons donc pas conclure.

Brown-Séquard (62), à l'occasion de notre communication à la Société de Biologie, a rapporté le résultat de ses recherches faites dans le même sens. En réalité il n'a pas observé de survie réelle, mais comme nous, une disparition des phénomènes convulsifs. J'ai tenu à citer l'une des expériences faites sur le lapin, pour montrer comment on passe souvent à côté d'un phénomène important. En faisant l'injection intraveineuse à un lapin, je notais sur le cahier d'expériences, la vascularisation inte se de l'oreille sans songer à insister sur ce symp-

tôme. Aujourd'hui, après les recherches d'Oliver et Schäfer, ce symptôme s'explique facilement.

Dans ces dernières années, la toxicité de l'extrait des capsules a donné lieu à plusieurs travaux que nous nous contenterons de citer brièvement.

Gluzinski (110) a étudié comparativement l'action les extraits glycérinés des divers organes (foie, rate, pancréas, moelle, etc.), et il conclut que l'extrait surrénal est beaucoup plus toxique que les autres; un lapin résiste à 6 à 12 grammes de divers extraits, et est tué par 1 gramme d'extrait surrénal. Une injection intraveineuse produit immédiatement de la paralysie du train postérieur avec perte de la sensibilité, des convulsions, de l'opisthotonos, de la dilatation pupillaire, une respiration fréquente, et finalement la mort par asphyxie et paralysie généralisée. Une injection sous-cutanée ne produit la mort qu'en plusieurs jours.

Gourfein (117) traite par l'alcool le précipité glycériné et obtient deux groupes de substances. Les unes, insolubles dans l'alcool, sont à peu près inactives; les autres, solubles dans ce véhicule, possèdent au contraire une grande toxicité, même après avoir été chauffées.

Gourfein n'a opéré que par injections sous-cutanées, et ses animaux sont morts beaucoup plus rapidement que ceux de Gluzinski. Il n'y a pas, d'après lui, paralysie, mais asthénie simple.

Dubois (88) s'est attaché surtout à étudier les variations de toxicité des extraits, variations dépendant pour un mode de préparation identique, et de l'état de l'animal porteur des capsules utilisées et de l'état de l'animal injecté.

Chez les rats surmenés, l'extrait capsulaire, même à faible dose, est rapidement toxique, au contraire on voit les symptômes d'empoisonnement très atténués quand on fait l'injection à des animaux mis au repos. Les capsules des animaux sauvages, lièvre, chevreuil, seraient plus activès que celles des animaux du même genre, domestiques, séden-

taires : lapin, chèvre, etc. Nous reviendrons plus tard sur les observations de Dubois à propos des capsules prises chez les animaux intoxiqués par les toxines.

Quand aux conclusions thérapeutiques de l'auteur, elles sont au moins fort hypothétiques.

Il divise comme Gourfein les produits capsulaires en deux classes :

1° Les substances précipitées par l'acool, détruites par la chaleur à 90°.

2° Les substances solubles dans l'acool et résistant à l'ébullition.

« A la première classe de ces corps et à elle seule paraît appartenir l'action thérapeutique; l'autre classe paraît ne posséder qu'un pouvoir toxique et par suite inutilisable. »

Les recherches d'Oliver et Schäfer, de Cybulski, de Szymonowicz, de Velich, de Gottlieb et les nôtres, ne permettent pas d'accepter cette classification pharmacodynamique.

II

Action de l'extrait sur la circulation.

Sans entrer ici dans une discusion de priorité en fait peu importante, puisque les mémoires ont été publiés par les auteurs différents à l'insu l'un de l'autre, nous pouvons dire qn'en 1895 Oliver et Schäfer (176) en Angleterre, Cybulski (76) et Scymonowicz (210) à Cracovie, signalèrent l'action toute spécifique de l'extrait capsulaire sur la pression sanguine.

Si l'on injecte dans le système veineux une quantité d'extrait aqueux de capsules surrénales, on voit la pression s'élever rapidement, se maintenir pendant un temps fort court à une grande hauteur, puis retomber ensuite.

Chaque injection successive détermine une nouvelle élévation du manomètre.

L'injection sous-cutanée ou l'ingestion par la voie gastrique ne produisent aucun effet.

Si les auteurs qui ont étudié cette question ont tous constaté l'élévation de pression et le ralentissement du pouls, l'accord cesse quand il sagit d'interpréter le phénomène.

Pour Oliver et Schäfer, l'action de l'extrait porte essentiellement sur le tissu musculaire en général et tout particulièrement sur le cœur et les vaisseaux artériels. — La section de la moelle épinière n'empèche pas l'élévation de pression générale ; l'énervation totale d'un membre (section du plexus brachial) ne modifie en rien la vaso-constriction observée dans ce membre avec le plethysphygmographe.

Pour Cybulski, au contraire, l'extrait capsulaire agit sur les centres vaso-moteurs bulbo-médullaires, et si l'on supprime les connexions de ces centres avec le cœur, l'augmentation de pression ne se produit plus.

Les recherches ultérieures de Velich (221), de Biedl (45), de Fraenkel (104), de Gottlieb (112), concordent toutes avec celles des auteurs anglais. Velich, après avoir détruit totalement la moelle, a vu l'extrait agir encore.

Gottlieb s'écarte toutefois de l'opinion d'Oliver et Schäfer en ce sens qu'il rejette l'action spécifique de l'extrait sur le tissu musculaire artériel et cardiaque pour la reporter sur les ganglions nerveux du cœur et des vaisseaux.

Quelques autres points sont loin encore d'être tranchés.

L'élévation de pression obtenue à la suite de l'injection d'extrait capsulaire est toujours très peu durable. Oliver et Schäfer indiquent comme durée maxima quatre minutes chez un chien, six minutes chez un lapin.

Comment expliquer le peu de durée de cette action.

Oliver et Schäfer admettent que l'extrait dialyse rapidement des vaisseaux pour aller agir ensuite sur le tissu musculaire général.

La ligature des vaisseaux des reins ne modifie en rien la durée de l'action tonique de l'extrait, on ne saurait donc

faire intervenir une élimination rapide par les reins, nous disons rapide, car d'après Cybulski l'urine d'un chien ayant reçu une grande quantité d'extrait se comporterait, injectée dans le système veineux, comme l'extrait lui-même, mais avec une intensité très faible.

L'extrait est-il transformé ou détruit dans le sang lui-même et par quel mécanisme?

In vitro, l'extrait capsulaire n'est pas altéré par son contact avec le sang, et nous avons obtenu des élévations de pression très intenses avec du sang peptonisé, renfermant 10 centigrammes d'extrait de capsule de cheval et conservé pendant cinq jours.

On verra plus loin que le sang de la veine capsulaire, qui renferme normalement la substance active produite par la capsule, était encore très actif après quarante heures de centrifugation.

Nos expériences personnelles nous conduisent à adopter, partiellement du moins, les vues de Cybulski sur la destruction par oxydation de la substance active.

L'injection sous la peau d'extrait capsulaire est à peu près sans effet sur la pression, soit que les oxydations se produisent immédiatement en contact avec les tissus vivants, soit que, l'absorption étant très lente, la substance active arrive dans le système vasculaire en trop faible quantité à la fois.

Les injections intra-veineuses ont été faites soit dans la veine saphène, soit dans la veine jugulaire : la distance plus ou moins grande du point d'injection au cœur ne nous a paru exercer aucune influence.

Nous avons en outre fait une injection par le bout périphérique de l'artère crurale. L'injection ayant été poussée très lentement, à l'aide d'une fine aiguille de Pravaz et sans ligature préalable de l'artère, pour permettre un mélange plus parfait de l'extrait et du sang et sa diffusion dans les capillaires. — En dehors du temps perdu écoulé entre le

début de l'injection et l'acmé de la pression, temps que l'on ne peut calculer ici rigoureusement, l'effet sur la pression a été aussi net qu'après l'injection intra-veineuse.

Le passage par le système capillaire, au moins une seule fois, ne suffit donc pas pour assurer la destruction de la substance.

Enfin, dans une expérience que nous rapportons plus loin, les injections ont été poussées dans une des branches de la mésentérique. Dans la première injection, la dose injectée était considérable, 30 centigrammes d'extrait sec; dans la seconde, beaucoup moins forte, 8 centigrammes. Les mêmes

Fig. 3. — Injection d'extrait capsulaire par le bout périphérique de l'artère crurale. 1 centigramme par kilogramme. L'injection faite avec une aiguille fine exige 22 secondes. Métronome : 2 secondes. Réduction 1/2.

doses avaient chaque fois été injectées antérieurement par la jugulaire.

L'élévation de pression et le ralentissement du rythme se montrent dans les deux cas; et les écarts observés sont dans la limite des différences que nous avons constatées entre plusieurs injections intra-veineuses ordinaires.

L'action exercée par le foie, sur la substance active produite par les capsules, si elle existe, est en tout cas très faible et ne saurait suffire pour amener si rapidement la disparition des effets observés après l'injection.

Mais les expériences faites en variant la température interne des animaux injectés nous conduisent à conclure à la destruction de la substance active par un processus d'oxydation.

Reprenant la méthode qui, avec Athanasiu, nous avait donné des résultats fort intéressants dans notre étude sur la

pharmacodynamie des sels de cadmium, nous avons chauffé

FIG. 4. — Tortue normale. Injection de 1 centigramme d'extrait sec de capsule surrénale par la jugulaire. Le tracé volumétrique du cœur est obtenu au moyen d'un tube de verre, introduit dans la cavité thoracique par une ouverture de la carapace. Réduction 1/2. Métronome = 2 secondes.

des animaux à sang froid (tortue) et refroidi des animaux à sang chaud (chien) avant l'injection.

EXPÉRIENCE. — On fait sur une tortue une ouverture dans la carapace, au moyen d'un trépan, à la hauteur du cœur et on place dans

l'orifice un tube de verre luté à la cire et communiquant par un tube avec un tambour enregistreur. On obtient ainsi un tracé volumétrique du cœur qu'il est facile d'interpréter. — L'expérience terminée, on replace la rondelle enlevée par le trépan, on lute à la cire, et l'animal peut ainsi fournir plusieurs expériences. Une canule à injection intra-veineuse est introduite dans la jugulaire.

La température du laboratoire, où se trouve la tortue depuis deux jours est de 15° à 16°.

Injection de 1 centigramme d'extrait sec de capsule de cheval diluée dans 2 centimètres cubes d'eau. Immédiatement après l'injection, on note encore trois contractions se suivant à leur rythme normal, puis le

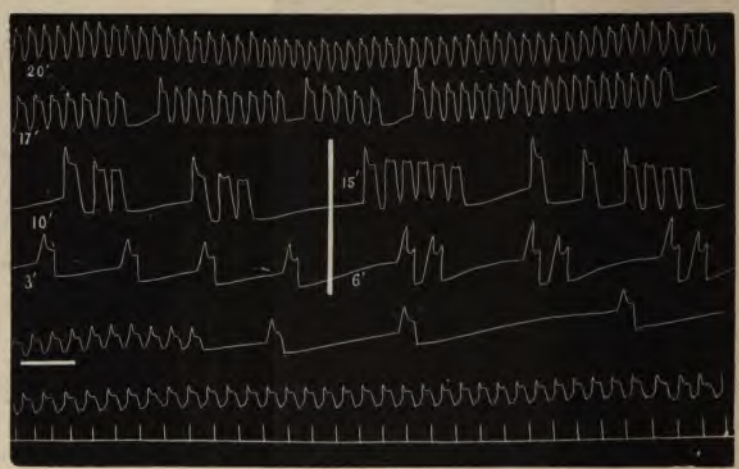

Fig. 5. — Même tortue, chauffée dans un bain à 37°. Même dose. Réduction 1/2.

cœur s'arrête ensuite en diastole et le tracé n'indique aucun changement de volume du cœur pendant cinquante secondes (fig. 4).

A ce moment, contraction isolée, suivie d'un long repos. Les contractions cardiaques s'inscrivent à de grands intervalles avec un certain rythme, les périodes d'arrêt tendant à diminuer. Néanmoins, deux heures et demie après l'injection, elles sont encore très rares (3 par minute, avec une tendance au type périodique).

Le lendemain, la tortue a repris son rythme normal; la canule laissée en place dans la veine jugulaire est perméable.

On place la tortue dans un bain chauffé graduellement, puis maintenu à 37°, et on attend que le rythme qui de 16 passe à 36, se maintienne à ce chiffre (fig. 5).

Injection de 1 centigramme d'extrait sec de capsule de cheval. L'arrêt cardiaque ne se produit qu'après six contractions, il est du reste

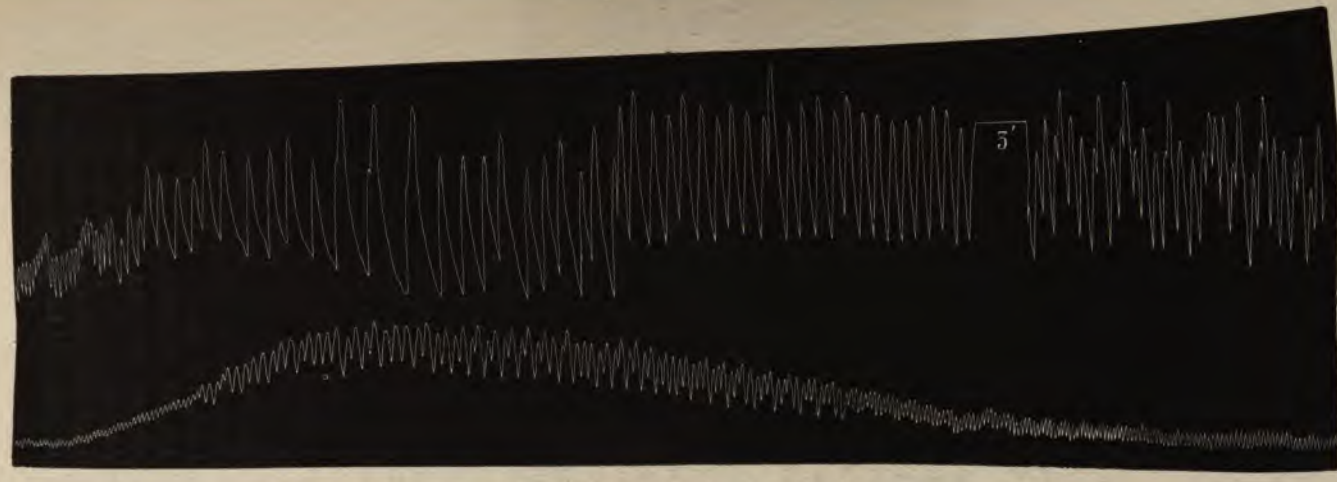

Fig. 6. — Ligne supérieure. Tracé pris sur un chien refroidi à 30°. Injection de 30 centigrammes d'extrait capsulaire. L'élévation de pression et le ralentissement du pouls persistent 10 minutes. Pour diminuer la longueur du tracé, on arrête le cylindre pendant 3 minutes.

Ligne inférieure. — Tracé pris sur un chien à la température normale. Dose équivalente.
1 centimètre du trace représente 12 secondes. Réduction 1/2.

beaucoup plus court, puis, minute par minute, on voit l'activité cardiaque revenir par séries périodiques, et vingt minutes après l'injection le cœur ne présente plus d'arrêt, et son rythme est très accéléré, 52 par minute. On laisse l'eau se refroidir lentement; une heure après, l'eau étant à 26, le rythme est encore de 32.

Expérience. — Chien de 8300 grammes.

A 2 h. 46, injection de 17 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

A 3 heures, placé sous un robinet d'eau froide, et maintenu ainsi pendant 45 minutes, jusqu'à ce que la température tombe à 29°.

Injection de 2 grammes de peptone dans la jugulaire.

L'animal frissonne et la température remonte à 31°, chiffre auquel elle se maintiendra pendant toute la durée de l'expérience.

1° Injection dans la veine jugulaire de 15 centimètres cubes d'une solution d'extrait capsulaire à 2 p. 100. Les poids d'extraits ne doivent pas être pris à la lettre, la solution a été faite rapidement et l'extrait sec n'a certainement pas été épuisé.

Pression avant l'injection . . **15**; après **21**,

Rythme par minute . . . . . **102**; — **12**.

Les oscillations du manomètre sont amples, avec des écarts de 6 centimètres, et ce ralentissement est encore très marqué neuf minutes trente secondes après l'injection et il faut attendre dix-sept minutes pour voir reparaître le rythme normal.

2° Injection dans la veine mésentérique de 15 centimètres cubes.

Pression avant l'injection . . **16**; après **18**,

Rythme par minute avant . . **78**; — **24**.

Le retour à la normale ne s'effectue que vers la septième minute.

3° Injection de 5 centimètres cubes dans la jugulaire.

Pression avant l'injection, **11**; après, **19**.

Rythme — — **64**; — **12**.

Retour au rythme normal, neuf minutes.

4° Injection de 5 centimètres cubes dans la veine mésentérique.

Pression avant l'injection, **11**; après **17**.

Rythme — — **66**; — **24**.

Retour au rythme normal, **six** minutes

On note à partir de la troisième injection une respiration dyspnéique analogue à celle d'un animal asphyxiant, puis des mouvements convulsifs généralisés : grincement des dents, dilatation pupillaire.

5° Pour sacrifier l'animal, on injecte rapidement, en moins de 4 secondes, par la jugulaire, 30 centimètres cubes d'extrait. Le sang s'est coagulé dans le manomètre, mais on peut se rendre compte du ralentissement persistant du cœur par la palpitation, avec phénomènes convulsifs généralisés, tendance à l'opisthotonos; il nous rappelle les chiens intoxiqués avec la pyrocatéchine. — La pupille est dilatée, la cornée

insensible, mais non la conjonctive. La pression forte sur une patte détermine des mouvements généraux.

Les phénomènes convulsifs généraux cessent, et l'animal reste un quart d'heure encore en présentant l'aspect d'un chien asphyxié : mouvements respiratoires dyspnéiques, contractions diaphragmatiques énergiques.

On sacrifie le chien par piqûre du bulbe.

Ces deux groupes d'expériences : échauffement de l'animal à sang froid, refroidissement de l'animal à sang chaud, concordent absolument.

Chez la tortue, aux échanges chimiques peu intenses, l'extrait capsulaire se maintient longtemps dans le sang, exerce par suite son action pendant plusieurs heures, mais si nous augmentons l'énergie de ces processus chimiques, immédiatement nous voyons l'extrait disparaître plus rapidement.

De même chez le chien. Oliver et Schäfer citent comme durée maxima de l'effet cardiaque chez le chien quatre minutes une seule fois. Les courbes recueillies par nous oscillent entre deux minutes et trois minutes dix secondes ; or chez l'animal refroidi à 31° seulement, ayant conservé un rythme cardiaque accéléré, n'offrant pas en un mot le type classique du mammifère devenu animal à sang froid, tel qu'on l'obtient vers 26°, nous voyons l'extrait capsulaire agir sur le cœur pendant plus de vingt-six minutes, ou même si nous ne voulons tenir compte que de la période des grands ralentissements et des hautes pressions, pendant neuf minutes trente secondes.

Nous avons noté dans l'expérience citée des symptômes d'asphyxie très caractérisés, et il est curieux de rapprocher cette observation de celles de Cybulski.

D'après le physiologiste de Cracovie, les phénomènes convulsivants, les augmentations de pression observés dans l'asphyxie mécanique, s'expliqueraient par ce fait, que les oxydations étant arrêtées, la substance déversée continuellement par les capsules s'accumule dans le sang, et vient agir

sur les centres vaso-moteurs (on sait que Cybulski et Scymonowicz soutiennent seuls cette action centrale). Les animaux acapsulés ne présenteraient point ces symptômes d'après lui, ou tout au moins auraient des phénomènes moins intenses, et il suffirait de leur injecter de l'extrait capsulaire pour faire apparaître le syndrome dyspnéique. Tout en pensant qu'on exagère le rôle des capsules surrénales dans le mécanisme de l'asphyxie, nous devons signaler les faits obtenus par nous.

Chez notre animal refroidi, l'extrait injecté ne se détruit plus que lentement, et d'autre part les glandes surrénales continuent à déverser, peut-être cependant en quantités moindres par suite de la diminution générale des processus chimiques, la substance active.

Nous avons observé avec Gley, en étudiant comparativement les effets des extraits thyroïdiens et surrénaux, une élévation de pression se maintenant quinze minutes chez un chien curarisé qui avait reçu 10 centigrammes de *peptone de capsules surrénales*. Nous avions, il est vrai, pendant la durée même de cette période, injecté de l'extrait thyroïdien; mais les produits de cette glande, injectés seuls, déterminent plutôt une baisse de pression.

Influence de la température. — L'extrait capsulaire en solution peut être porté à 100° sans perdre son activité. Nous avons cherché quelle température était nécessaire pour amener la disparition de l'effet actif sur la pression. Oliver et Schäfer avaient signalé l'influence destructive de l'ébullition prolongée; Velich (221) dit également n'avoir plus constaté d'effets constricteurs après avoir placé l'extrait dans l'autoclave pendant une heure et demie. La température n'est pas indiquée. Nous avons poursuivi de notre côté la détermination du point critique en faisant varier la température seule, le temps de chauffe restant constant.

On prépare une solution d'extrait de capsule fraîche de chien avec de l'eau salée. L'extrait est broyé avec du verre, puis on filtre, et le

liquide obtenu est réparti dans plusieurs matras de 30 centimètres cubes.

Le premier est placé à l'autoclave, et porté à 121°. Cette température est maintenue pendant six minutes, le ballon étant resté 20 minutes en tout dans l'autoclave fermé.

Le liquide renferme des matières coagulées; on le filtres sur ouate, après trituration au mortier jusqu'à ce qu'il sorte clair.

On injecte 15 centimètres cubes à un chien de 4 kilogrammes (voy. page 122).

Pression avant l'injection, **7**; après, **12**.

Le second ballon est traité de même, mais la température est maintenue pendant seize minutes à 134°, le ballon restant vingt minutes en tout dans l'autoclave fermé.

Fig. 7. — Effet de l'injection d'extrait capsulaire chauffé à l'autoclave : chien de 4 kilogrammes.

I. Extrait chauffé à 121° pendant 6 minutes. Maintenu à l'autoclave 20 minutes. — II. Extrait chauffé à 134° pendant 6 minutes. Maintenu à l'autoclave 20 minutes. Réduction 1/2.

Injection dans les mêmes conditions.

Pression avant l'injection, **9**; après, **9**.

Devant ce résultat négatif et pour s'assurer que l'animal réagit toujours à l'extrait capsulaire normal, on fait une injection d'extrait sec de cheval.

Pression avant l'injection, **10**; après, **17**.

Quant à l'extrait sec, nous avons pu le porter à 120° à l'étuve sèche pendant vingt-cinq minutes sans qu'il ait perdu son pouvoir actif, contrairement à l'opinion de Cybulski qui annonce que l'extrait désséché à 110° donne une solution inactive. D'après lui, la substance ne serait pas détruite mais simple-

ment devenue insoluble. Oliver et Schäfer, qui ont toujours utilisé des extraits desséchés à 110°, les avaient trouvés parfaitement actifs.

III

De la non-identité de la substance active et de la pyrocatéchine.

L'étude chimique des substances actives produites par les glandes à sécrétions internes, malgré les travaux entrepris, ne nous a donné rien de positif jusqu'ici.

On a signalé dans les capsules surrénales la présence d'un certain nombre de corps chimiques : acides hippurique et taurocholique (Beier) (37), acide benzoïque, leucine, neurine, (Guarnieri et Marino Zucco) (123), pyrocatéchine (Muhlmann) (173), etc.

La neurine et la pyrocatéchine ont surtout été incriminées.

Nous n'insisterons pas sur la neurine. Nous avons rappelé antérieurement les recherches d'Albanèse (28) sur la diminution de résistance des animaux acapsulés à la neurine. Supino (209) aboutit, avec quelques réserves, à des conclusions analogues.

Le rôle attribué à la pyrocatéchine est également très discuté.

En 1856, Vulpian (224), puis Virchow (223), signalèrent la réaction toute particulière que présente la section d'une capsule surrénale quand on la traite par le perchlorure de fer dilué.

On voit la substance médullaire prendre une coloration brun verdâtre qui s'accentue lentement. La teinture aqueuse d'iode y développe une teinte rose carmin toute caractéristique.

Cette coloration rose carmin se montre également dans une solution aqueuse d'extrait capsulaire.

Le principe de ces réactions est soluble dans l'eau, l'alcool, très peu soluble dans l'éther.

Ces réactions rappellent celle de la pyrocatéchine. Arnold (34), Krukenberg (141), Brunner, concluent à l'identité des deux produits. Frænkel (104) sépare la substance active en traitant la solution alcoolique par l'acétone, et la différencie de la pyrocatéchine par une série de réactions : elle est insoluble dans l'éther, se colore en rouge avec l'eau de chaux et ne réduit pas l'oxyde de cuivre en solution alcaline.

Muhlmann (173) reprend la question et il montre également que la substance isolée diffère de la pyrocatéchine; mais en la traitant par l'acide chlorhydrique et la chaleur, il obtient enfin la pyrocatéchine, et il arrive à cette conclusion que la pyrocatéchine se trouve dans les capsules surrénales sous forme de conbinaison avec une substance jouant le rôle d'acide.

Nous ne pouvons exposer ici les vues ingénieuses mais plus qu'hypothétiques de Muhlmann sur la formation de la pyrocatéchine dans la capsule, sur le rôle de cette substance dans la maladie bronzée.

Les recherches que nous rapellerons plus loin sur l'action des capsules malades nous conduisent bien à admettre qu'il existe un rapport intime entre la substance vaso-constrictive et la réaction colorante, qu'il est probable même que c'est à cette substance qu'est due la réaction.

Mais il nous semble impossible d'admettre l'identité entre le principe actif que Frænkel a baptisé du nom de sphygmogénine et la pyrocatéchine.

Cette substance est en effet beaucoup plus active que la pyrocatéchine, et les courbes obtenues avec ce dernier produit ne sont nullement comparables à celles prises après injection de capsules. Les tracés 8 et 9 sont assez démonstratifs à cet égard.

Expérience. — Chien de 8 kilogrammes. Reçoit par la veine jugulaire 5 grammes de peptone dissous dans 60 centimètres cubes d'eau salée.

1° Injection de 30 centigrammes de capsules fraîches de chien.

Fig. 8. — Injection de 2 centigrammes de pyrocatéchine.

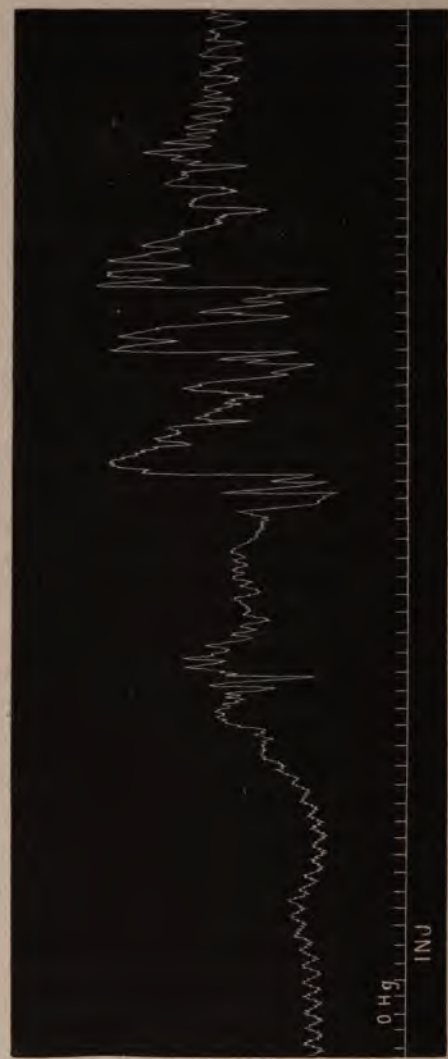

Fig. 9. — Injection de 4 centigrammes de pyrocatéchine; mouvements convulsifs généralisés. Réduction 1/3. Métronome = 2 secondes.

Pression avant l'injection, **4**; après, **18**.

2° Injection de 4 centigrammes de pyrocatéchine [1].

1. Les doses indiquées dans notre mémoire (20) ont été réduites ici de moitié. La pyrocatéchine que nous avons employée au début, renfermant 40 p. 100 d'impuretés.

Pression avant l'injection, **5**; après, **5,6**.

3° Injection de 4 centigrammes de pyrocatéchine.

Pression avant l'injection, **6**; après, **13**.

Mais à cette dose, la pyrocatéchine est nettement convulsivante et l'élévation de pression constatée ne coïncide pas avec le ralentissement si caractéristique observé avec l'extrait capsulaire.

Un simple calcul suffit pour montrer que la pyrocatéchine ne saurait être incriminée.

Nous avons employé dans la plupart de nos expériences des doses d'extraits capsulaires beaucoup trop fortes. Oliver et Schäfer ont montré que l'on obtenait l'effet maximum avec $1^{mg},5$ de glandes fraîches par kilogramme, soit $0^{mg},4$ d'extrait sec; mais dans ces 4/10 de milligramme, on comprend la substance corticale qui est inactive et représente un tiers au moins de la glande. Nous arrivons ainsi à reconnaître que 3/10 de milligramme environ d'extraît sec de la substance médullaire suffisent, soit, pour un chien de 7 kilogrammes, 2 milligrammes.

Nous pouvons nous arrêter à ce dernier chiffre, bien qu'il soit évident que dans ces 2 milligrammes d'extrait sec, les 9/10 du poids sont constitués par des substances n'agissant pas sur la pression : Tissus conjonctif, parois des vaisseaux, cellules et fibres nerveuses, etc.

A un chien de 12 kilogrammes, ayant une pression très basse, nous avons injecté 12 centimètres cubes d'une solution d'eau salée renfermant 6 milligrammes d'un extrait alcoolique de substance médullaire de capsules de cheval, obtenu par évaporation à 75°. Immédiatement après l'injection, nous avons vu le sang qui jusque-là s'échappait en bavant de la canule placée dans la crurale, sortir en jet saccadé et puissant. L'animal n'ayant pas été préparé pour une expérience, la pression n'a pas été mesurée, mais on voit que $0^{mg},5$ d'extrait alcoolique par kilogramme ont donné un effet manifeste.

Or, le tracé nous montre que 2 centigrammes de pyrocatéchine cristallisée déterminent à peine une élévation de 1 centi-

mètre de mercure; il nous paraît donc impossible d'admettre que l'action observée est due à la pyrocatéchine. Mais il se peut néanmoins qu'il existe soit une combinaison, soit un état isomérique de la pyrocatéchine qui exalte ses propriétés physiologiques. N'avons-nous pas constaté nous-mêmes en étudiant les isomères de la série cinchonique obtenus par M. Jungfleisch, qu'entre la cinchonigine et la cinchonidine, il existe une différence de toxicité considérable; 1 milligramme de cinchonigine agissant comme 20 milligrammes de cinchonidine. (P. Langlois. *Étude sur la toxicité des isomères de la cinchonine*. A. P., p. 377., 1893.)

Signalons cependant une analogie entre la pyrocatechine et l'extrait capsulaire.

Préoccupé de cette question de la pyrocatéchine, je cherchai ce que devient cette substance injectée dans le sang. Sur un chien de 17 kilogrammes anesthésié par le chloral, on place trois canules, une dans la carotide, une dans la veine capsulaire gauche et une troisième dans la veine saphène.

On injecte successivement des doses croissantes de pyrocatéchine par la saphène, les doses de 3 centigrammes paraissent inactives sur la pression, le sang ne coule pas plus abondamment par la canule capsulaire. Une dose de 6 centigrammes détermine quelques tremblements généralisés, — qui disparaissent très rapidement. Avec 10 centigrammes, il existe de véritables mouvements convulsifs, et la pression s'élève sensiblement. L'animal reçoit en tout 60 centigrammes de pyrocatéchine en cinquante-cinq minutes, — la dose maxima injectée en une fois étant de 12 centigrammes.

Le sang recueilli dans une série de tubes après chaque injection, soit immédiatement, soit quatre et cinq minutes après, est traité par l'acide trichloracétique, et au liquide filtré on ajoute quelques gouttes de perchlorure de fer dilué. Dans aucun tube on ne constate de réaction.

On ajoute 1 centigramme de pyrocatéchine à 60 centimètres cubes de sang dans une éprouvette. — On traite par

l'acide trichloracétique, puis, après filtration, par le perchlorure de fer. La réaction caractéristique se produit encore une heure après le mélange.

La pyrocatéchine comme l'extrait capsulaire résiste donc au sang *in vitro*, alors qu'elle disparaît comme lui très rapidement dans le sang circulant.

IV

Opothérapie surrénale.

Il est étrange que les auteurs (Oliver et Schäfer, Gourfein) qui ont étudié l'action de l'extrait capsulaire après nos premières communications insistent sur l'absence de symptômes curarisants chez les animaux intoxiqués par l'extrait de capsule surrénale.

L'absence de ce symptôme n'est nullement en contradiction avec la théorie émise par nous, nous dirons même que les observations d'Oliver et Schäfer sur l'augmentation de la courbe musculaire du gastro cnémien de la grenouille injectée avec de l'extrait est même en faveur de nos idées.

Nous avions si peu supposé que les poisons à type curarisants, produits par le muscle en activité, devaient s'emmagasiner tels quels dans les capsules, que les premiers, nous avons cherché à combattre l'insuffisance capsulaire par des injections d'extraits de ces organes (4).

Quelque temps après notre communication, et malgré le peu de résultats obtenus, nous tentions avec Charrin (5), dans les services de Germain Sée et de Bouchard, les injections d'extraits capsulaires chez des addisoniens.

Nous avons chez ces malades injecté des quantités variables d'extraits glycérinés de capsules de chien ou de cheval, (2 à 12 centimètres cubes par dose) d'un extrait au dixième environ.

Les deux malades étaient dans un état de cachexie tuber-

culeuse extrême. La mort survint rapidement, et nous n'avons pu noter sur les deux, comme symptôme spécial, qu'une augmentation sensible de la diurèse.

Dans deux autres observations personnelles, citées dans la thèse de Mahé (154), j'ai obtenu de meilleurs résultats au point de vue de l'amélioration de l'asthénie. Mais le traitement spécifique (injection tous les deux jours de 5 à 10 centigrammes de capsule) étant accompagné d'un traitement hygiénique consistant essentiellement dans le repos aussi absolu que possible, il est prudent de ne pas attribuer l'amélioration obtenue aux injections d'extrait capsulaire.

Depuis cette époque, de nombreuses tentatives de traitement opothérapique ont été faites.

Chauffard (68), dans une étude méthodique de l'intoxication addisonienne, et tout en reconnaissant l'insuccès de ces tentatives d'injections capsulaires, insiste sur le rôle que ce traitement, mieux connu, peut être appelé à jouer.

Parmi les cas satisfaisants, on peut indiquer ceux de Maragliano, dont le malade, jusque-là alité et complètement asthénique, pouvait, après la dixième injection, se lever et marcher; celui de Dieulafoy, dont le malade a retiré, dans une première période de traitement, un bénéfice considérable des injections glycérinées; il en est de même du malade d'Osler. Foa, Pellacani et Zucco, qui tentèrent également l'injection d'extrait aqueux, eurent quelques cas de mort et attribuèrent les décès au nouveau traitement.

La substitution de l'ingestion à l'injection de produits thyroïdiens, entrée dans la pratique courante depuis la communication de Horvitz, devait conduire à tenter la même méthode avec les capsules surrénales, surtout après que Schäfer eut constaté que l'extrait de capsule surrénale, mis à digérer avec du suc gastrique artificiel, conservait les propriétés physiologiques qu'il avait trouvées au suc normal.

Oliver, collaborateur de Schäfer, tenta immédiatement le traitement par la voie gastrique. Dans deux cas, il obtint

une amélioration très nette : les sujets augmentèrent de poids, la pigmentation, sans disparaître, s'atténua, et les accidents gastriques, vomissements et anorexie, furent supprimés complètement.

Rolleston eut également une bonne observation chez une femme à laquelle il donna 45 grains par jour de capsules, s'appuyant sur cette idée, peu justifiée, qu'il fallait donner au moins le poids d'une capsule d'homme par jour pour suppléer à la fonction perdue.

En France, Dupaigne (91) a pu réunir sept observations. Le malade de Béclère est certainement un des plus intéressants, et nous avons eu l'occasion d'étudier son tracé ergographique.

La maladie avait débuté en 1893 par une asthénie profonde, puis, en 1894, apparurent la pigmentation de la peau, les douleurs lombaires, l'anorexie et l'amaigrissement rapide. Béclère émit un pronostic grave avec dénouement rapide. Du 18 octobre au 15 novembre 1894, ingestion de deux capsules de mouton ou de veau par jour. Du 16 novembre 1894 au 4 mars 1895, injection de 1 à 2 centimètres cubes de l'extrait hydro-glycériné, suivant la formule que nous avons donnée dans la thèse de Mahé. Une amélioration notable suivit ce traitement. La force musculaire mesurée au dynamomètre, descendue à 15 kilogrammes, atteint en mars 1895, 100 kilogrammes. Les douleurs lombaires et les vomissements disparaissent, le pouls augmente, la pigmentation s'atténue. Cet état s'est maintenu depuis cette époque.

Bien que dans ce travail nous écartions systématiquement la partie clinique que nous avons déjà traitée ailleurs (18 et 19), nous croyons devoir donner quelques tracés pris sur des addisoniens et qui, grâce à l'emploi de l'ergographe de Mosso, peuvent être considérés comme des données véritablement expérimentales.

Les premiers tracés ont été pris dans le service du professeur Bouchard. Nous avons tenu à comparer la courbe de

fatigue d'un addisonien tuberculeux avec un tuberculeux simple, mais présentant des lésions tuberculeuses et un état général aussi grave que le premier.

Les tracés ont été pris avec un poids de 1 kilogramme, les contractions volontaires espacées de deux en deux secondes. La figure 10 fait voir que l'addisonien est devenu rapidement impuissant, tandis que le sujet témoin a pu fournir un travail plus long. Alors que le premier, en effet, épuisé au bout d'une minute quarante secondes, n'avait pu donner que 750 grammètres, le second, après le même laps de temps, en avait produit 1115 sans subir le même épuisement. Avec un poids de 2 kilogrammes, le travail est pour ainsi dire nul chez l'addisonien, l'impuissance se produisant très rapidement, ainsi qu'on peut le voir dans le second tracé (fig. 11).

La malade suivante, dont l'observation a été très bien suivie par Dupaigne, nous avait été amenée par lui au laboratoire.

Les tracés ergographiques ont pu être pris pendant le cours du traitement opothérapique auquel elle fut soumise.

Il s'agissait d'une malade de 35 ans, sans lésions pulmonaires caractérisées, très amaigrie, avec une pigmentation intense, non seulement des muqueuses mais de la peau, anorexie, vomissements, asthénie.

Le traitement opothérapique débuta par une dose de 80 centigrammes de tissu capsulaire frais (de veau) finement haché et fut portée à 3 grammes.

Le premier tracé fut pris le 26 février, soit après quarante jours de traitement, et a un moment où l'amélioration de l'état en général était à peine sensible. La malade encore très faible pouvait à peine monter l'escalier conduisant à la salle de l'ergographe.

On prend un tracé avec le médius soulevant un poids de 2 kilogrammes toutes les deux secondes. Après trente contractions représentant 460 grammètres, tout travail devient

impossible malgré une très grande bonne volonté du sujet. Une jeune fille de 19 ans, plutôt frêle, travaillant au labora-

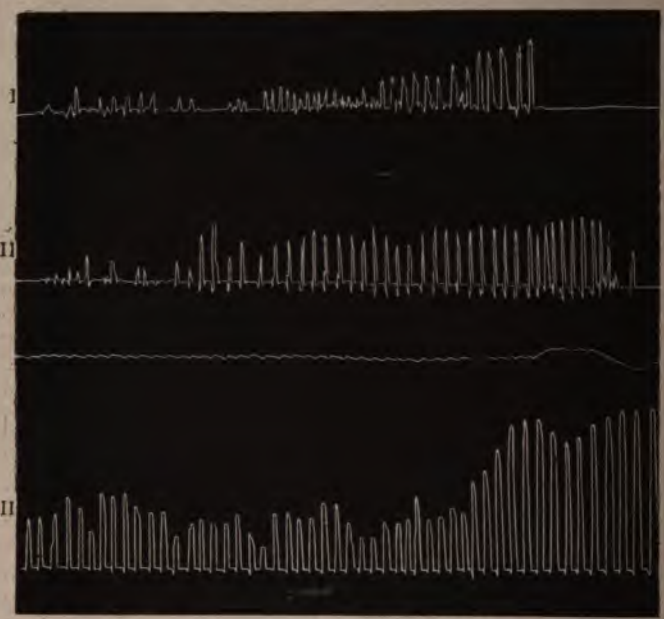

Fig. 11. — Tracé ergographique avec deux kilogrammes.
(Mêmes indications que pour la figure précédente.)

toire, exécute dans les mêmes conditions un travail de 3940 grammes sans être épuisée (fig 14).

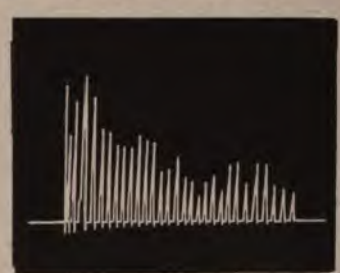

Fig. 12. — Tracé ergographique d'une addisonienne. 460 grammètres (médius. Poids 2 kilogrammes).

Un mois après, le 27 mars, l'amélioration avait fait de notables progrès, et l'état général était devenu très satisfai-

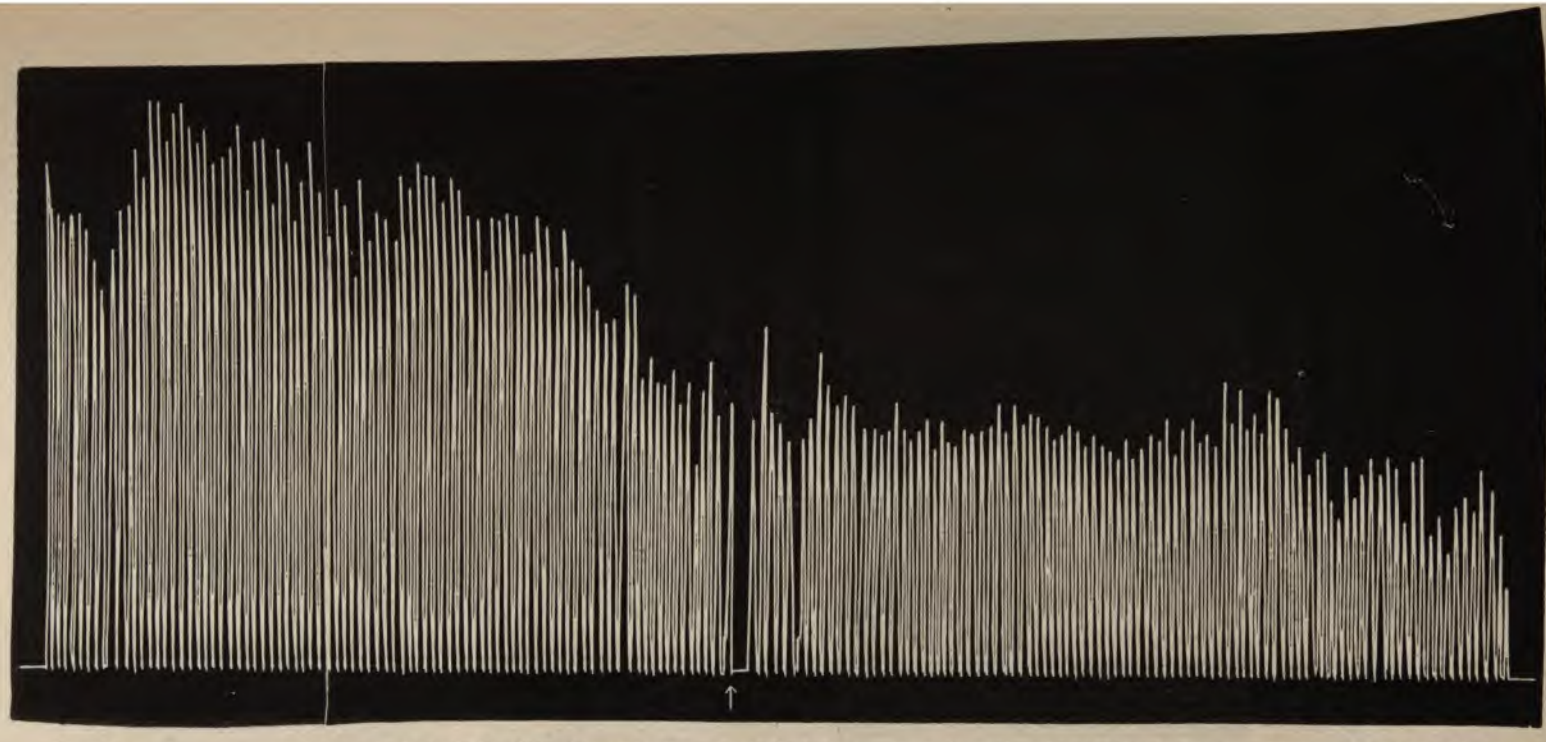

Fig. 13. — Tracé ergographique de la malade addisonienne après un mois de traitement par ingestion de capsules surrénales. L'appareil a été modifié et l'index ne soulève plus qu'un poids de 1 kilogramme. Les tracés 13 et 14 ne sont donc pas rigoureusement comparables.

sant. Revenue au laboratoire, et cette fois sans éprouver de fatigue, la malade a fourni (fig. 3) 4 490 grammètres en soulevant un poids de 1 kilogramme avec l'index, alors que le

Fig. 14. — Tracé ergographique d'une personne normale. 3 940 grammètres (médius. Poids 2 kilogrammes).

témoin donnait 4 490 grammètres. Il faut tenir compte, il est vrai dans la lecture du dernier tracé (fig. 13) de la substitution de l'index au medius, et de la diminution du poids tenseur, mais la quantité de travail effectué est toujours facile à calculer.

CHAPITRE VIII

ALTÉRATION FONCTIONNELLE DES CAPSULES SURRÉNALES

Les médecins ont signalé incidemment les altérations des capsules surrénales aux cours des maladies infectieuses, mais sans attacher d'importance à ces lésions De même Roux et Yersin, en décrivant les altérations observées chez les cobayes intoxiqués par le bacille diphtéritique, disent que les capsules sont souvent congestionnées. Mais à cette époque, 1889, ces organes attiraient fort peu l'attention, et on se contentait d'une simple constatation.

Depuis 1893, guidés tous deux par des points de départ différents, nous fûmes conduits, Charrin et moi (11 à 14), à rechercher l'action des toxines pyocyaniques sur les capsules surrénales.

Quand on pratique l'autopsie d'un cobaye qui vient de succomber à une infection pyocyanique aiguë, on remarque que ces glandes offrent un volume légèrement augmenté. — Mais, ce qui frappe davantage, c'est la teinte un peu foncée de la surface; c'est, principalement, la façon nette dont sont dessinés les capillaires qui rampent sur cette surface; ils sont remplis; la congestion est manifeste.

Si on sectionne suivant le grand diamètre, on note que les pigments normaux sont accentués.

De plus, si on sème le suc sur agar, habituellement, on voit apparaître la pyocyanine, donc le bacille est présent. Les coupes, après durcissement, révèlent des altérations qui ne sont pas sans intérêt. — La zone centrale est gorgée de sang; les vaisseaux sont dilatés; quelquefois on décèle de véritables hémorragies. — En outre, les tubes, dans la partie qui touche à cette zone centrale, ont un diamètre élargi; les cellules contiennent des granulations teintées plus ou moins nombreuses.

A l'état sain, ces cellules, au milieu du tissu, sont privées de pigments. Dans ces conditions pathologiques, cette substance tend à se montrer.

Petit (181), qui a étudié ces lésions sur le cobaye et sur l'anguille, signale surtout les altérations de la zone corticale qui, d'après lui, serait plus gravement atteinte que la zone médullaire. Les cylindres corticaux, dit-il, sont bouleversés, leur capsule conjonctive est rompue en maints endroits et on note, comme dans la zone médullaire, des hémorragies importantes. La plupart des cellules sont altérées, les noyaux offrent tous les signes de la dégénérescence, ils peuvent même faire défaut dans certains éléments. Sur des pièces traitées par l'acool, le protoplasma affecte la forme d'un reticulum d'aspect granuleux délimitant de larges mailles vacuolaires. On a l'impression d'un corps spongieux dont il ne resterait plus que le squelette.

Pour obtenir le maximum de destruction, il est nécessaire de produire une intoxication lente. Chez les animaux tués en vingt-quatre heures par la toxine diphtéritique, on observe en outre des lésions intestinales déjà décrites, une hyperhémie intense des capsules, et une légère augmentation de volume, mais l'hypertrophie véritable ne se manifeste que chez les animaux ayant reçu plusieurs inoculations successives à des intervalles plus ou moins éloignés. Le maximum d'effet est obtenu en donnant de faibles doses de toxines peu virulentes, une ou deux fois par semaine pendant un mois, puis

en augmentant soit la dose, soit la toxicité des dernières injections. Les poids suivants indiquent les résultats obtenus.

POIDS DU COBAYE.	POIDS DES DEUX CAPSULES SURRÉNALES			
	NORMALES.	Intoxication rapide.	Intoxication lente.	
	gr.	gr.	gr.	gr.
400 grammes.	0,20	0,35	0,80	0,85
500 —	0,23	0,04	1,45	1,15
600 —	0,30	0,52	1,81 0,93	1,25

Nos résultats diffèrent de ceux de Roger (199). Ce dernier, injectant du pneumobacille de Friedlander, indique que les capsules ne sont atteintes que dans les cas d'infections suraiguës, c'est-à-dire dans les cas où la survie ne dépasse pas vingt-quatre ou trente-six heures. Avec des cultures moins virulentes, dit-il, les animaux résistent, et après quelques jours de survie on n'observe pas de lésions capsulaires; enfin, d'après Roger, les altérations sont surtout marquées dans les parties centrales, ce qui est en rapport, dit-il, avec leurs richesses veineuses, alors que Pettit trouve les lésions corticales prédominantes.

Par quel mécanisme cette hypertrophie se produit-elle? Dans une note, nous émettions l'hypothèse que les glandes surrénales ayant pour fonction de détruire les poisons fournis normalement par l'organisme, peuvent être appelées, dans le cas d'infection, à réagir également contre les produits solubles fournis par les microbes pathogènes, ou sécrétés même par l'organisme atteint sous une influence morbide.

La glande surrénale subissant un excès de travail, se congestionne, s'hypertrophie, se surmène en un mot, jusqu'au moment où elle s'épuise totalement.

Mais une autre hypothèse me paraît aujourd'hui plus probable, ou tout au moins s'appuye sur des faits plus précis au point de vue physiologique.

La congestion et l'hypertrophie se produisent sous l'influence du système nerveux, soit central (moelle) soit périphérique (ganglions sympathiques). Brown-Séquard (58) avait déjà constaté que les lésions de la moelle déterminent chez le lapin, et *surtout* chez le cobaye, une congestion considérable des capsules surrénales, et si les animaux survivent quelques semaines, on trouve ces organes hypertrophiés. Vulpian (225), qui confirme ces observations, se demande si l'influence médullaire s'exerce directement sur les vaisseaux de la capsule, ou bien s'il y a d'abord une excitation des éléments anatomiques propres des capsules surrénales avec action réflexe vaso-dilatatrice portant sur les vaisseaux. Ajoutons enfin que Bouchard a trouvé dans un cas de myélite aiguë des hémorragies multiples et récentes dans les capsules.

Pilliet (188) signale également les traumatismes graves de l'estomac et du péritoine comme pouvant retentir sur le plexus solaire, et amener la congestion de la capsule avec un certain degré de pigmentation.

Nos essais d'irritation du plexus solaire du cobaye au moyen d'agents chimiques : perchlorure de fer, essence de térébenthine, etc., ont jusqu'ici échoué.

Quant aux hémisections de la moelle, nous n'avons pas encore conservé d'animaux assez longtemps pour observer l'hypertrophie, mais nous avons pu constater la congestion capsulaire chez un animal mort vingt-quatre heures après l'hémisection.

Nous avons parlé de la réaction caractéristique de la capsule surrénale avec le perchlorure de fer. Or, si l'on verse une goutte de la solution ferrique sur la coupe d'une capsule très hypertrophiée, on ne voit plus se produire la coloration vert brunâtre signalée par Vulpian.

La congestion même de la capsule rend parfois cet examen difficile, il faut comparer avec une capsule saine, puis traiter ensuite les deux par l'addition d'une solution de carbonate de soude. Chez la capsule saine, on voit la teinte bleue virer au

rouge, alors que cette réaction reste sans effet sur la glande malade.

En présence de ces altérations graves, il y avait lieu de chercher quelles altérations fonctionnelles présentaient ces organes. Il était impossible d'étudier l'influence de la fatigue, de la toxicité du sang, chez des animaux empoisonnés déjà expérimentalement; mais on pouvait rechercher ce que devenait le pouvoir toxique de l'extrait fourni par des capsules qui ne présentaient plus la réaction caractéristique.

Déjà Oliver et Schäfer avaient donné, sans insister, le tracé obtenu après l'injection d'une capsule surrénale d'addisonien : on ne voit sur le tracé aucune élévation de pression. La capsule était du reste presque totalement détruite. « *Microscopical examination showed complete caseation of the medulla and a sclerosed condition of the cortex.* »

Dubois, dans ses études sur la variation de toxicité générale des extraits capsulaires, signale la disparition de la toxicité, avec les capsules très altérées de cobayes diphtéritiques et les variations en plus ou en moins de cette toxicité, quand les capsules ont subi des modifications cellulaires moins intenses.

Mais les variations de toxicité sont si grandes, quand on emploie la voie sous-cutanée et qu'on se contente d'observer la mort ou les phénomènes généraux graves, qu'il est difficile d'obtenir par cette méthode des résultats précis. Il suffit de voir les opinions contradictoires émises, les protocoles mêmes d'expériences si opposées, pour se rendre compte des difficultés rencontrées.

Au contraire, l'étude d'un seul phénomène facile à mesurer, à enregistrer, comme les variations de la pression sanguine, offre un procédé d'analyse beaucoup plus sûr et plus précis.

Les expériences ont été faites sur des chiens de tailles différentes, et nous avons utilisé des capsules fraîches de chien, de cheval ou de cobaye, des capsules hyperhémiées et présentant une augmentation de poids et de volume variable, enfin

des capsules hypertrophiées, ayant un poids triple et même quintuple de celui d'une capsule saine.

L'extrait était toujours obtenu de la même façon. Les capsules étaient broyées dans une très petite quantité de glycérine, puis on ajoutait une quantité donnée d'eau salée à 7 p. 1000 et on broyait avec le doigt sur un filtre en ouate. Dans les premières expériences, les proportions d'extraits et d'eau étaient variables; mais nous nous sommes attachés dans la suite à employer toujours les mêmes proportions de capsules, de glycérine et d'eau. 50 centimètres cubes du liquide renfermant 1 gramme de glycérine et 0^{gr}, 20 de capsule.

L'injection était poussée dans la veine saphène avec une vitesse constante de 1 centimètre cube par seconde.

Dans les premières recherches, les chiens étaient chloralisés, mais dans la suite, nous obtenions à la fois l'anesthésie et l'incoagulabilité du sang par l'injection de peptone. La baisse de pression qui résulte de l'emploi de la peptone est même favorable. Elle permet d'éviter les congestions et les hémorragies pulmonaires ou cérébrales que l'on observe après l'injection d'extrait capsulaire chez les animaux à pression normale.

La pression était prise dans la carotide ou dans la crurale.

Expérience IV. — Chien de 5^{kil},270. Anesthésie par injection dans la veine de 1^{gr},25 de chloral en solution au dixième. Pression carotidienne. L'extrait est obtenu avec deux capsules d'un cobaye intoxiqué du poids de 500 grammes, ces deux capsules pesant 64 centigrammes. Hypertrophie plutôt faible, congestion intense. Pas de réaction avec le perchlorure de fer.

1° La pression, qui était de **12** centimètres de Hg, n'est pas modifiée par l'injection de 15 centigrammes.

2° Capsules de cobaye de 400 grammes. Congestion intense, hyperthrophie, 0^{gr},40 en 8 centimètres cubes.

Pression avant, **10**; après injection totale, **10,6**.

3° Capsules saines d'un cobaye de 430 grammes pesant 0^{gr},30 diluées en 8 centimètres cubes.

Pression avant, **10,6** · après injection totale, **15**.

4° Capsule d'un cobaye malade, 630 grammes, pesant 1^{gr},810 (poids triple), diluées en 10 centimètres cubes.

Pression avant, **8** ; après injection totale, **10**.
L'animal est très affaibli. A perdu beaucoup de sang.

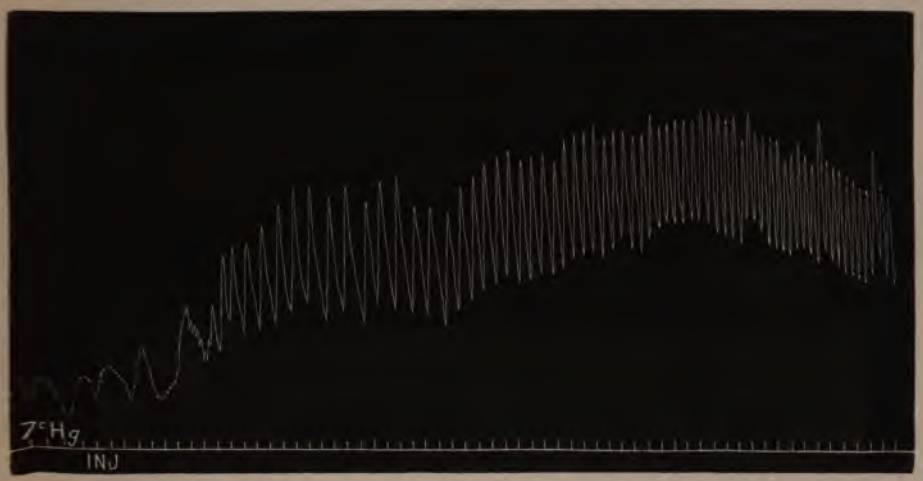

Fig. 15 (exp. VIII).— Injection de capsules saines (10 centigr. par kilogr.).

5° Capsule d'un cobaye sain, 460 grammes, pesant 26 centigrammes en 10 centimètres cubes.

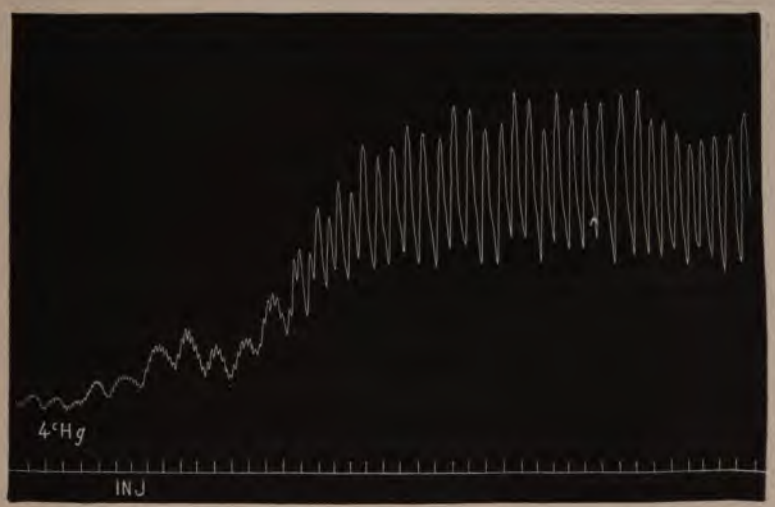

Fig. 16 (exp. VIII).— Injection de capsules hyperhémiées (7 centigr. par kilogr.).

Pression avant, **7,6** ; après injection totale, **9,8**.
6° Injection de 0gr,05 de pyrocatéchine.

Pression avant, **7**; après, **9**.

Les trois dernières pressions ont certainement été prises sur un animal très affaibli par le chloral et les hémorragies, car une dose de 26 centigrammes de capsules saines donne toujours une élévation de pression considérable.

Expérience V. — Chien de $10^{kil},200$. Anesthésie par le chloral. L'injection d'extrait de capsule malade à la dose de 2 centigrammmes par kilogramme, donne lieu à une très faible élévation de pression, **$1^{cm},8$**, alors que la même dose d'extrait de capsule saine détermine une élévation de **4** centimètres.

Expérience VI. — Chien de 10 kilogrammes. Chloralisé.

Capsules de 4 cobayes tués en six heures par toxines diphtériques.

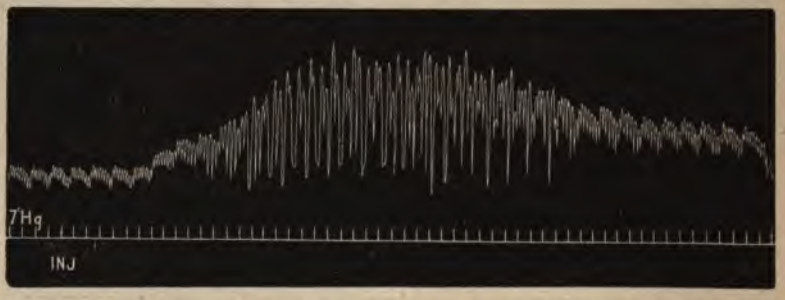

Fig. 17 (exp. IX). — Injection de capsules hypertrophiées (4 centigr. par kilogr.). Malgré l'hypertrophie très notable de capsules pesant $0^{gr},93$ chez un cobaye de 600 grammes, l'élévation de pression est très marquée, mais il faut noter la rapidité avec laquelle se fait le retour à la pression initiale.

Congestionnés sans hyperthrophie. Poids moyen par paire, $0^{gr},50$. Injection de $0^{gr},50$ en 10 centimètres cubes.

Pression avant l'injection, **14**; après, **19,5**.

Expérience VIII. — Chien de $5^{kil},650$. 1 gramme de peptone en 40 centimètres cubes. Mise à nu des uretères.

1° Capsules d'un chien sain de 14 kilogrammes. $1^{gr},70$ en 45 centimètres cubes d'eau.

Pression avant l'injection, **6,5**; après injection de 15 centimètres cubes, **25**.

2° Capsules de 2 cobayes morts en huit ou dix heures, à peine hyperhémiées. Poids des 4 capsules $0^{gr},60$; en 25 centimètres cubes d'eau.

Pression avant, **7**; après l'injection de 15 centimètres cubes, **20**.

Expérience IX. — Chien de 10 kilogrammes, 2 grammes de peptone en 30 centimètres cubes.

Capsule d'un cobaye de 600 grammes ayant reçu quatre fois en un

NUMÉROS des expériences.	Numéros des injections	NATURE de l'injection.	POIDS en centigr. par kilogr. de chien.	PRESSION.		RYTHME EN 10″.	
				Avant.	Après.	Avant.	Après.
IV.....	1	C. hypertrophiées.	3	12	12	20	18
	2	C. hypertrophiées.	8	10	11	»	18
	3	C. saines.	5	11	15	18	10
	4	C. hypertrophiées.	8	12	13	»	»
	5	C. hypertrophiées.	36	8	10	»	»
	6	C. saines.	5	7,6	9,8	»	10
	7	Pyrocatéchine.	1	7	9	»	11
V.....	8	C. hyperhémiées.	2	13	14,8	»	»
	9	»	2	14	15	»	»
	10	»	1,5	14	15	»	»
	11	C. saines.	2	13	17	15	13
VI.....	12	C. hyperhémiées.	2,5	14	17,5	13	8
	13	C. hyperhémiées.	5	14	19,5	15	9
VII....	14	C. de chien (saines).	6,5	4	18	»	»
	15	15cc solution physiol.[1]	»	4	8	»	»
	16	C. de chien (saines).	2,2	4,5	10	»	»
	17	Pyrocatéchine.	0,4	5	5,6	»	»
	18	Pyrocatéchine[2].	0,8	6	13	»	»
VIII....	19	C. saines.	10	10	23	36	5
	20	C. saines.	10	6,5	25	31	5
	21	C. hyperhémiées.	7	7	20	30	7
IX.....	22	C. hypertrophiées.	4	11	16	31	8
X.....	23	C. hypertrophiées.	1,3	18	20	15	15
	24	C. saines.	1,3	20	28	16	8
XIII....	25	Liquor v. capsulaire.	»	11	18	»	»
	26	Globules.	»	9	11,5	»	»
	26	Sérum, sang carotid.	»	7,5	8,5	»	»
	27	C. saines.	5	5	11	»	»
	28	C. de chien.	5	5	12	»	»
	29	C. de chien[3].	5	7	15	»	»
	30	C. de chien ch. à 121°.	5	7	12	»	»
	31	C. de chien ch. à 134°.	5	9	9	»	»
	32	Ext. sec de C. de chev.	»	10	17	»	»
XIV....	33	Sang v. capsulaire.	»	10	18	»	»
	34	Sang v. capsulaire.	»	10	17	»	»
	35	Sang carotid.	»	9	9,6	»	»
	36	Ext. sec de cheval.	1	9	16	»	»
XV[4]...	37	Ext. sec in jugulaire.	»	15	21	17	2
	38	Ext. sec in mésentér.	»	16	18	13	4
	39	Ext. sec in jugulaire.	»	11	19	14	2
	40	Ext. sec in mésentér.	»	10	»	13	3

1. Il restait dans la canule 0cc,5 environ de la solution capsulaire.
2. Convulsions généralisées.
3. Injection poussée dans le bout périphérique de l'artère crurale.
4. Chien refroidi à 30°.

mois de la toxine diluée. Capsules hypertrophiées, 0gr,93 ; diluées en 38 centimètres cubes, injection de 15 centimètres cubes.

Fig. 18 (exp. X). — Injection de 1gr,3 de capsules hypertrophiées par kilogramme. L'animal était à jeun depuis trois jours, 8 centigrammes de peptone par kilogramme ont suffi pour amener l'incoagulabilité sans faire tomber la pression. Réduction 1/2. Métronome : 2 secondes.

Pression avant l'injection, **11** ; après, l'injection, **16.**

Cette élévation de pression ne se maintient que pendant 65 seconde

Expérience X. — Chien de 15kil,300, à jeun depuis trois jours, 1gr, de peptone.

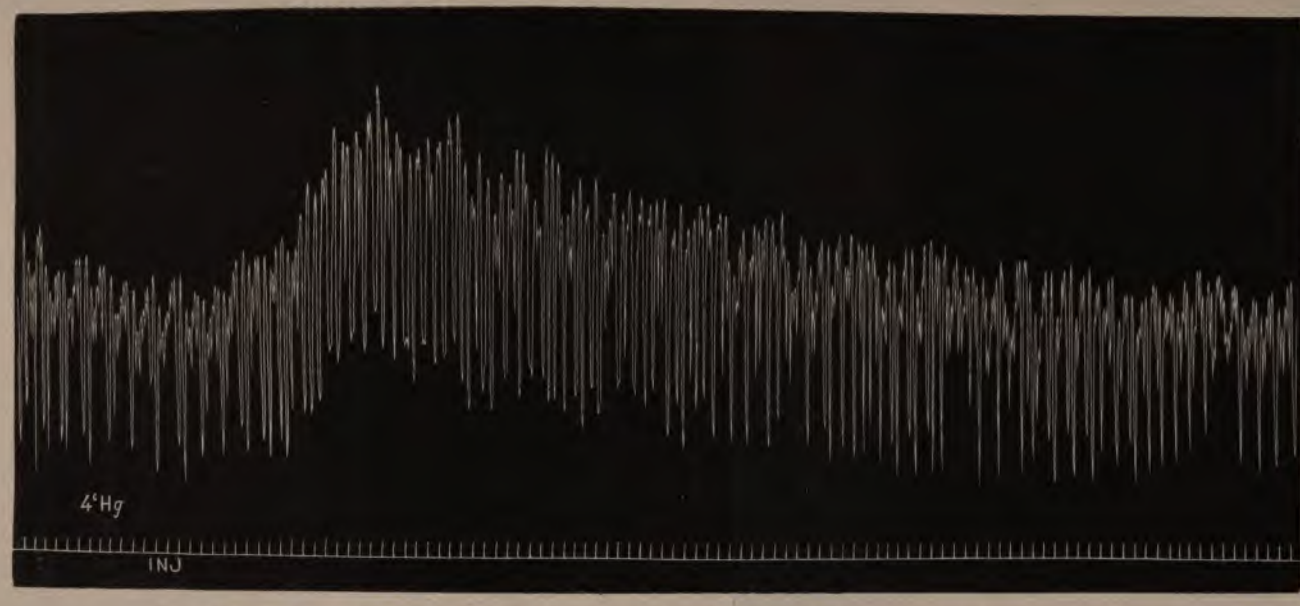

Fig. 19 (exp. X). — Injection, une demi-heure après la précédente, de la même dose de capsules saines.

1° Injection de 20 centigrammes de capsules hypertrophiées (1gr,45) d'un cobaye de 540 grammes. Pas de réaction avec Felc3.

Pression avant l'injection, **18** ; après, **20**.

2° Injection de 20 centigrammes de capsules saines fournies par un cobaye de 480 grammes et pesant entières 23 centigrammes.

Pression avant l'injection, **20**; après, **28**.

En résumant ce tableau et en éliminant certaines expériences faites dans des conditions peu comparables, on voit que, si l'on divise le nombre total des centimètres indiquant l'excès de pression obtenue à la suite de l'injection d'extrait

Fig. 20. — Tortue. Tracé volumétrique du cœur, un tube de verre en communication avec le tambour inscripteur traversant la carapace et communique avec la cavité thoracique.

I. Avant l'injection. — II. Après injection de capsules hypertrophiées. Le trait blanc indique le moment de l'injection. Réduction 1/2.

par le nombre des injections, on obtient les moyennes suivantes :

Capsules saines nos 3, 6, 11, 14, 16, 19, 20, 27, 36, 47[1]. $\frac{105}{10}$ = 10 cm. de Hg.

Capsules hyperhémiées nos 8, 9, 10, 12, 13, 21 . . $\frac{30}{6}$ = 5 cm. de Hg.

Capsules hypertrophiées nos 124, 5, 22, 23. . . . $\frac{13}{6}$ = 2,1 cm. de Hg.

Ajoutons encore que le chiffre moyen de centigrammes injectés par kilogramme d'animal est de 3cg,5 pour les capsules saines et congestionnées, alors qu'il dépasse 10 centigrammes pour les capsules hypertrophiées.

1. Le n° 47 non compris dans le tableau appartient à une expérience faite avec Gley sur un chien curarisé, la pression a monté de 11 à 35 cm. de Hg.

Expériences sur les animaux à sang froid.

Les recherches faites sur les animaux à sang froid con-

Fig. 21. — Même tortue. Une heure après l'injection de capsules hypertrophiées. Injection de 1 centigramme d'extrait sec de capsule saine.

duisent aux mêmes conclusions. Nous nous contenterons de donner les résultats obtenus sur la tortue.

Expérience. — Tortue maintenue à la température du laboratoire, 15°.

Le tracé volumétrique du cœur est pris, en introduisant un tube de verre dans la cavité close formée par le péricarde et la carapace, l'injection poussée par la veine jugulaire.

1° Injection de 4 centigrammes d'extrait de capsules malades, aucune modification appréciable (fig. 19).

2° Injection de 1 centigramme d'extrait sec de capsule de cheval.

Le cœur fait encore trois contractions normales après l'injection, puis il s'arrête pendant 56 secondes en diastole et les contractions restent très espacées (fig. 20).

Deux heures et demie après l'injection, les pulsations sont encore excessivement rares.

De l'ensemble de ces expériences, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Les capsules surrénales simplement hyperhémiées, ou même ayant subi un commencement d'hypertrophie, renferment encore le principe actif qui détermine une augmentation dans la pression artérielle. Quelquefois même leur puissance active, nous ne disons pas toxique, peut être exagérée.

Les capsules hypertrophiées ayant un volume triple et quadruple des capsules normales ont perdu cette action tonique sur le système vasculaire.

Il existe une relation entre l'activité tonique de l'extrait glandulaire et l'intensité de la réaction colorante avec le perchlorure de fer.

CHAPITRE XI

LE SANG EFFÉRENT DE LA VEINE CAPSULAIRE

Quand on opère l'ablation des capsules surrénales chez le chien, on constate fréquemment une hémorragie plus ou moins abondante, toujours constituée par du sang rutilant, ayant tous les caractères du sang artériel. Or, la disposition même du système vasculaire qui assure la circulation de la glande, montre que cette hémorragie est presque essentiellement constituée par du sang efférent de la capsule. Les trois groupes d'artères qui se rendent à la capsule sont constitués par des vaisseaux de petits calibres, ayant, par suite, quand ils sont déchirés par la sonde cannelée ou des ciseaux peu coupants, une tendance à s'oblitérer spontanément.

Il résulte de cette disposition que, dans l'ablation de la capsule, il est inutile de poser des ligatures sur les artérioles, l'hémostase se faisant d'elle-même. L'ouverture de la veine ou de la capsule elle-même donne lieu, au contraire, à une hémorragie souvent gênante. Déjà MM. Alezais et Arnaud (31) avaient signalé l'aspect rutilant du sang de la veine capsulaire, et l'absence dans ce sang des bandes d'absorption de l'hémoglobine réduite.

Chez le chien, la prise du sang sortant de la capsule surrénale est favorisée par les dispositions anatomiques. Une grosse veine venant des parois lombaires, passe devant la capsule

qu'elle sépare en deux lobes et avec laquelle elle possède des connexions étroites. Cette veine précapsulaire reçoit en effet directement, par plusieurs ouvertures, le sang efférent de la capsule. Les recherches antérieures sur la structure du réseau vasculaire ont montré qu'il existe entre le système artériel et le système veineux un système lacunaire qui permet de se rendre compte du passage rapide du sang à travers la glande.

En posant une ligature sur la veine pariéto-capsulaire, à 2 centimètres environ du bord externe de la capsule, on arrête l'arrivée du sang veineux musculaire, et on peut introduire une canule en verre dans le segment compris entre la ligature et la capsule.

Le sang qui s'échappe par la canule présente presque les caractères du sang artériel.

Alezais et Arnaud, ayant constaté cette rutilance, considèrent qu'il est inutile de poser une ligature pour la partie comprise entre la capsule et la veine cave ou rénale.

Il est de fait que l'abouchement très oblique de la veine capsulaire dans la veine cave, et la présence d'un replis valvulaire que nous avons pu constater sur des préparations anatomiques, s'opposent en partie au reflux du sang de la grande circulation veineuse. Mais cette disposition est surtout marquée à droite; à gauche l'abouchement avec la veine rénale est beaucoup moins oblique. Nous n'avons pas retrouvé la disposition valvulaire vue à droite, et c'est précisément dans la veine capsulaire gauche, plus facile à aborder, que nous avons mis notre canule.

Enfin il suffit d'un obstacle à la circulation veineuse pour voir le sang refluer de la veine rénale ou de la veine cave dans la veine capsulaire. Il nous a donc paru plus prudent de placer une ligature à la sortie de la capsule.

Cette ligature n'est posée que lorsque la canule est en place et la circulation assurée ; le sang capsulaire se coagule facilement, et si le cours du sang reste suspendu quelques instants, on se trouve très rapidement en présence d'un caillot.

Gaz du sang de la veine capsulaire.

Dans cette première série de recherches faites avec CHASSEVANT (10), nous avons utilisé le chloralose comme agent anesthésique, mais cet hypnotique a un inconvénient. Étant très peu soluble, il faut injecter dans la veine des quantités de liquide considérables, surtout quand on prend des chiens du poids de 18 et de 25 kilogrammes, seuls animaux chez lesquels la mise en place de la canule intraveineuse est relativement facile. Mais, par contre, la pression se maintient beaucoup mieux qu'avec le chloral.

L'intérêt de nos recherches rentre beaucoup plus dans les rapports trouvés que dans les chiffres absolus, la quantité d'eau injectée a donc peu d'importance, et l'on sait d'ailleurs que très rapidement la teneur du sang en eau revient à la normale.

J'ai du reste, en ce qui concerne spécialement le chloralose, recherché plus tard, quelle influence exerçait sur l'isotonie du sang une injection suffisante pour déterminer l'anesthésie.

Un chien de 20 kilogrammes reçoit 400 grammes d'eau salée à 7 p. 1000 renfermant 3 grammes de chloralose. On recueille du sang par le bout périphérique de la veine saphène. Quelques gouttes de ce sang sont versées dans des éprouvettes renfermant des solutions de NaCl titrées de 0,65 à 0,80 p. 100 suivant la méthode de HAMBURGER.

On agite et on laisse reposer les tubes vingt-quatre heures.

Le lendemain, on note le tube dans lequel l'hémoglobine cesse de diffuser au-dessus du dépôt globulaire.

	ARRÊT DE LA DIALYSE P. 100 DE NaCl.
Avant chloralose	0,70
Pendant l'injection	0,75
2 minutes après l'injection	0,75
10 minutes après l'injection	0,70

N'ayant pas à notre disposition de pompe à mercure pour

l'extraction des gaz du sang, nous n'avons pu calculer les variations de l'acide carbonique et de l'azote, et il a fallu limiter cette étude à l'oxygène.

Les dosages d'oxygène étaient faits par le procédé de Schutzenberger (hydrosulfite de soude et indigo). Ces dosages sur le sang des veines capsulaires, ont du reste été poursuivis incidemment pendant une série de recherches sur la teneur en oxygène du sang d'animaux asphyxiés, chloralosés, intoxiqués par le nickel carbonyle, etc.

Le sang était recueilli soit au moyen d'une seringue étanche, renfermant une quantité connue d'eau bouillie, soi à l'aide d'ampoules effilées aux deux bouts et pleines d'eau bouillie, et dont une des extrémités était introduite dans le tube de caoutchouc et communiquant avec le vaisseau. On attendait qu'une certaine quantité de sang fût sortie par l'autre extrémité pour retirer l'ampoule, les extrémités effilées étaient fermées à la cire, l'ampoule pesée, puis vidée dans l'appareil et plusieurs fois lavée à l'eau bouillie. Une seconde pesée de l'ampoule vide donnait le poids du sang.

Simultanément, des prises de sang étaient faites dans la veine saphène, la veine crurale, la veine précapsulaire et l'artère carotide.

Dans une première expérience, le chien endormi par le chloralose avait reçu dans son système vasculaire près de 400 centimètres cubes de liquide injecté. Nous trouvons les chiffres moyens suivants :

POUR 100 CENTIMÈTRES CUBES DE SANG.	
Veine saphène.	Veine précapsulaire.
—	—
6,53	9,39

Sur un second chien endormi par le chloral, nous avons obtenu les chiffres suivants. (Les chiffres, disposés sur la

même ligne horizontale, se rapportent à une série de prises faites au même moment.)

POUR 100 CENTIMÈTRES CUBES DE SANG.			
Veine saphène.	Veine crurale.	Veine précapsulaire.	Artère carotide.
—	—	—	—
13,07	»	20,68	21,79
»	10,17	17,43	»
»	8,73	15,98	»

Un troisième chien de 16 kilogrammes, endormi par le chloroforme, a donné les chiffres suivants :

POUR 100 CENTIMÈTRES CUBES DE SANG.		
Veine crurale.	Veine précapsulaire.	Artère carotide.
8	9	»
8,2	7	15

Mais cette expérience ne doit pas entrer en ligne de compte, le sang se coagulait très facilement dans l'intérieur même de la veine capsulaire, la circulation dans la glande était très faible, et nous avons dû renoncer à faire de nouveaux dosages du sang efférent de la capsule après la deuxième prise.

Les écarts considérables dans la teneur en oxygène du sang artériel, et du sang veineux observés par les auteurs, écarts qui varient de 11 à 21 pour le sang artériel, de 4 à 17 pour le sang veineux, nous indiquent qu'il faut se contenter de simples rapports.

Or, si nous négligeons la deuxième prise de l'expérience III, on voit qu'il existe une différence constante dans la teneur en oxygène du sang de la veine capsulaire et de celui du système veineux général.

Chez le premier chien, le rapport entre la quantité d'oxygène du sang de la veine saphène et celle du sang de la veine capsulaire est de : $\frac{\text{Veine saphène}}{\text{Veine capsulaire}} = \frac{100}{143}$.

Chez le second chien, il oscille entre 58 et 63 p. 100 :

$$\frac{\text{Veine crurale}}{\text{Veine capsulaire}} \frac{100}{170} \text{ et } \frac{100}{156}.$$

Cette richesse en oxygène du sang efférent de la capsule surrénale était à prévoir. On sait, en effet, que cet organe, qui se rattache au groupe des glandes défensives de l'organisme, chargées d'annihiler les substances toxiques qui se forment continuellement dans l'économie, doit posséder une activité constante, et par suite présenter constamment les phénomènes vasculaires observés dans les glandes à fonctions intermittentes, au moment où elles entrent en activité : une circulation intensive, conservant même dans la veine son caractère artériel.

L'examen microscopique du sang de la veine précapsulaire ne nous a pas permis de reconnaître de différence appréciable avec le sang d'une veine quelconque. Le nombre des globules rouges, leur forme, la quantité des hématoblastes, les rapports entre le chiffre des hématies et celui des leucocytes ne diffèrent pas sensiblement des chiffres notés avec le sang d'une veine quelconque.

Nous nous contenterons de relever quelques chiffres pris par nous en utilisant la méthode de Hayem et indiquant seulement le rapport entre les hématies et les leucocytes.

	NOMBRE des hématies.	RAPPORT des leucocytes aux hématies.
Sang. Veine saphène.	76	$\frac{1}{355}$
— Veine capsulaire. . . .	77	$\frac{1}{330}$
— Veine cave	73	$\frac{1}{345}$
— Veine sushépatique . .	64	$\frac{1}{440}$

Action physiologique du sang de la veine capsulaire.

Vulpian (224), dans sa Note de 1856, après avoir insisté sur les réactions caractéristiques que présente la substance médullaire de la capsule avec le perchlorure de fer, fait une remarque importante.

Il pense que la matière qui se montre ainsi dans la substance médullaire est entraînée dans le torrent circulatoire. « Chez le mouton, il y a une veine principale, une sorte de sinus qui parcourt toute la longueur de la substance médullaire et s'ouvre à une des extrémités de la capsule ; j'ai toujours vu la gouttelette de liquide sanguinolent qui sortait de l'orifice veineux produire avec le sesquichlorure de fer la réaction indiquée. »

« Ainsi serait prouvée pour la première fois, et d'une façon décisive, l'hypothèse qui regarde les capsule surrénales comme des glandes dites sanguines, c'est-à-dire versant directement dans le sang leur produit de sécrétion. »

Pfaundler (182), dans le même ordre d'idées, insiste sur la présence, dans le sang de la veine capsulaire, de fines granulations identiques à celles trouvées dans les cellules de la capsule, mais la démonstration physiologique n'avait pas été faite. Or, en 1895, Cybulski (76) signala en quelques lignes (tout au moins dans le texte allemand que nous ayons eu sous les yeux) l'action du sang de la veine efférente. Il prit du sang défibriné provenant de la veine capsulaire et l'injecta aux doses suivantes maxima : 4 centimètres cubes aux lapins, 12 centimètres cubes aux chats et 30 centimètres cubes aux chiens et vit chaque fois la pression s'élever et le pouls se ralentir, comme après l'injection d'extrait capsulaire.

Les résultats de nos recherches viennent confirmer ceux de Cybulski, ainsi que les idées émises par Vulpian.

Expérience XIII. — Chien noir de 4 kilogrammes à jeun depuis deux jours. Injection rapide de 0,50 de peptone, en 18 centimètres cubes d'eau salée.

On avait recueilli la veille 30 grammes de sang de la veine capsulaire d'un chien peptonisé, de 7 kilogrammes, également à jeun depuis trois jours.

Ce sang incoagulable avait été centrifugé et décanté.

1° Injection de 8 centimètres cubes de plasma dilué avec 10 centimètres cubes d'eau salée.

Pression avant l'injection, **10,6** ; après, **18**.

2° Injection de 9 centimètres cubes des globules centrifugés dilués avec 9 centimètres cubes d'eau salée.

Pression avant l'injection, **9**; après, **11,5**.

3° Injection de 10 centimètres cubes de sérum d'un chien normal dilué en 10 centimètres cubes d'eau salée.

Pression avant l'injection, **7,5** ; après, **8,5**.

4° Injection de 20 centigrammes de capsule de cobaye.

Pression avant l'injection, **5** ; après, **11**.

5° Injection de 90 centigrammes de capsule de chien.

Pression avant l'injection, **5** ; après, **12**.

6° Injection de la même dose, mais par le bout périphérique

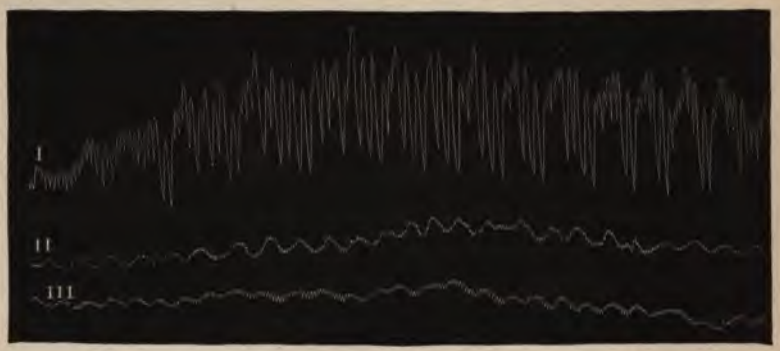

Fig. 22. — Injection intraveineuse du sang de la veine capsulaire.

I. Injection de 8 cm. cubes de plasma de sang de la veine capsulaire dilué dans 10 centimètres cubes d'eau salée. La pression passe de 10,6 à 18 cm. de Hg. — II. Injection de 9 centimètres cubes des globules centrifuges provenant du même sang. Pression 9-11,5. — III. Injection de sérum normal P 7,5-8,5. Réduction 1/2.

de l'artère crurale, sans ligature de l'artère et à l'aide d'une fine aiguille de Pravaz. L'injection, par suite de la résistance de l'aiguille, est faite beaucoup plus lentement que les injections ordinaires: deux secondes par centimètre cube au lieu d'une seconde. On ne peut donc insister sur le retard observé dans l'élévation de pression. Le passage de l'extrait à travers tout l'appareil circulatoire ne paraît pas avoir modifié son action.

Pression avant l'injection, **7**; après, **15**.

7° Injection de 15 centimètres cubes de la même solution, est placé dans un ballon Pasteur à l'autoclave. Le ballon est laissé vingt minutes, dont six minutes à une température de 121°.

Le liquide filtré, devenu limpide, est injecté.

Pression avant l'injection, **7**; après, **12** (fig. 7, p. 87).

8° Injection. Même condition, mais la température est maintenue pendant six minutes à 134°.

Pression avant l'injection, **9**; après, **9**.

9° Injection. Expériences simplement de contrôle. On injecte de l'extrait sec de cheval bouilli dans l'eau salée et filtrée. 10 centimètres cubes de la solution.

Pression avant l'injection, **10**; après, **17**.

Au lieu d'employer du sang défibriné, nous avons utilisé du sang rendu incoagulable par la peptone.

Nous avons pu ainsi injecter successivement non le sérum, mais le plasma seul sans les globules, et, d'autre part, le dépôt globulaire.

On voit qu'une injection de 8 centimètres cubes de plasma suffit pour déterminer chez l'animal une élévation de pression très notable, 8 centimètres de Hg. Au contraire, l'injection de la même quantité de globules centrifugés n'a donné lieu qu'à une élévation de pression insignifiante, $2^{cm},5$, et il y a lieu de supposer que cette élévation est due au sérum retenu en quantité appréciable avec les globules.

Expérience. — Chien de 42 kilogrammes.

Reçoit 30 centigrammes de morphine, chloroforme. Canule disposée dans la veine capsulaire après injection de 10 grammes de peptone dans 100 grammes d'eau salée par la jugulaire.

Le sang de la veine capsulaire tombe goutte à goutte dans un ballon; il est beaucoup plus rouge que le sang de la jugulaire. La pression étant très basse, **7** dans la carotide, l'écoulement se fait lentement : 62 gouttes par minute, environ 5 centimètres cubes.

On y recueille en quinze minutes 50 centimètres cubes de sang capsulaire. Ces 50 centimètres cubes sont étendus de deux fois leur volume d'eau salée.

1° Injection dans la jugulaire de 60 centimètres cubes du mélange.

Pression avant l'injection, **7**; après l'injection, **10**.

L'injection dure trente secondes; c'est seulement vingt-cinq minutes après la fin de l'injection que l'on observe les grandes oscillations de pression avec ralentissement marqué. Les mouvements respiratoires sont à la fois plus intenses et plus fréquents; puis, au bout d'une minute, le pouls s'accélère et reprend son rythme en même temps que la pression baisse, tout en restant supérieure à celle avant l'injection.

2° Injection identique, 60 centimètres cubes.

Pression avant l'injection, **8**; après l'injection, **11**.

Mais le rythme reste accéléré, les grands mouvements respiratoires ne

se produisent qu'une minute après l'injection et pendant vingt secondes seulement.

3° Injection de sang carotidien dilué au tiers, 60 centimètres.

Aucune modification dans le tracé, sauf une descente brusque de 2 centimètres pendant l'injection.

4° Injection de sang capsulaire pur 60 centimètres cubes en dix-sept secondes, légère élévation de pression de 1,5.

5° Injection d'extrait sec capsulaire de cheval, 6 centigrammes.

Avant l'injection, 8 : après l'injection, 16.

Mais contrairement aux expériences précédentes, le rythme n'est que très faiblement ralenti. Les résultats sont identiques à ceux signalés par Oliver et Schäfer, Szymonovicz, Velich, sur les animaux atropinisés.

Nous n'avons pas malheureusement à ce moment songé à vérifier l'intégrité des nerfs pneumogastriques.

Expérience XL. — Chien de 10 kilogrammes.

Extirpation des deux capsules surrénales terminée à 11 heures.

A 9 heures du soir, l'animal est très affaibli, on observe de la paresse du train postérieur, la respiration est dyspnéique.

Injection de 10 centimètres cubes de plasma centrifugé du sang de la veine capsulaire du chien cité dans l'expérience précédente.

Immédiatement après l'injection, le cœur bat plus énergiquement, la respiration est plus régulière, l'animal se tient debout sur ses pattes, mais l'effet est passager, il s'affaisse bientôt, se couche et on le trouve mort le lendemain matin à 9 heures.

L'injection de 10 centimètres cubes de sang capsulaire a produit un effet très net sur le cœur et la pression, mais cet effet a été très passager, et finalement l'animal est mort dans le délai ordinaire des dix-sept à dix-huit heures. Il était facile de prévoir ce résultat, en étudiant l'action de l'extrait capsulaire ou du sang capsulaire sur la circulation.

L'élévation de pression observée après l'injection d'extrait capsulaire ne s'est jamais maintenue plus de quatre minutes chez les mammifères, quelle que soit la dose injectée, et nous avons souvent employé des doses hypermaxima. Nous avons insisté précédemment sur cette suppression rapide de l'effet tonique de l'extrait capsulaire. Il en est de même quand on injecte du sang capsulaire, et pour obtenir un effet sinon curatif, au moins suppléatif, il faudrait maintenir une injection constante. Même en procédant ainsi, nous ne croyons pas

que le sang capsulaire pourrait suppléer au fonctionnement de l'organe. Nos expériences antérieures sur la toxicité du sang des animaux acapsulés : grenouilles, cobayes, chiens, nous permettent d'affirmer que les capsules n'ont pas seulement pour fonction de verser dans le sang une substance capable de maintenir le *tonus* des vaisseaux, mais qu'elles ont encore pour objet de s'opposer, par un procédé inconnu, à l'accumulation dans le sang de substances toxiques paralysantes.

Quantité de sang passant par les capsules surrénales.

Un des arguments invoqués jadis contre l'utilité des capsules surrénales, en tant surtout qu'organes dépurateurs, était leur peu de volume. Nous savons aujourd'hui que cet argument n'a aucune valeur; il est néanmoins intéressant de chercher à savoir quelle est la valeur de l'irrigation surrénale, quelle quantité de sang capsulaire est déversée continuellement dans la circulation générale, et enfin, en combien de temps peut-on supposer que la totalité du sang a passé par les capsules?

Le problème est en réalité assez difficile à résoudre, et les chiffres que nous donnerons, bien qu'établis sur des données expérimentales, restent approximatifs.

Par suite même de la dissémination du système artériel arrivant à la capsule, il est assez difficile de poser les ligatures veineuses sans s'exposer à léser quelques artérioles. En outre, il faut tenir compte de l'obstacle opposé au cours du sang, par la canule, toujours assez petite, placée dans la veine. Quoi qu'il en soit, nous essaierons de donner quelques chiffres.

Nos premiers calculs ont été faits, au moment des dosages des gaz du sang de la veine efférente, sur des animaux chloralisés. La pression était presque normale, mais le sang faci-

lement coagulable. Nous avons obtenu ainsi quelques chiffres.

Chien de 18 kilogrammes. Pression carotidienne : 16 cm. de Hg.
Débit par minute : 6
Chien de 16 kilogrammes. Pression carotidienne : 14.
Débit par minute : 8

Les calculs de la seconde série ont été faits sur des chiens peptonisés, par conséquent à pression faible, 7 à 8 centimètres de Hg. Mais nous avons fait quelques numérations pendant les élévations de pression déterminées, soit par l'injection d'extrait capsulaire, soit par l'injection de spartéine.

		Débit par min. en cc.	Pression en cm. de Hg
Chien de 20 kil.	après 10 gr. de peptone . . .	3	7
	après injection d'extrait capsulaire.	7	14
	après injection de spartéine .	5	10
Chien de 42 kil.	après 10 gr. de peptone . . .	5	8
	après injection de sang capsulaire	7	11
	après injection d'extrait capsulaire	10	16

En ne tenant compte que des chiffres recueillis au moment où la pression était équivalente à la pression d'un chien normal 14 à 16, nous trouvons les débits suivants par heure : 360, 420, 480, 600 centimètres cubes.

Mais nous pensons, d'après les raisons signalées plus haut, que tous ces chiffres doivent être légèrement majorés, et portés sans exagération à 400, 500, 700, soit pour les deux capsules 800, 1 000, 1 400; or, en admettant que le volume total du sang est le $\frac{1}{13}$ du poids du corps, on voit

que la totalité du sang *peut* passer dans les capsules dans l'espace de temps suivant :

Chien de	16	kilogrammes :	1200	grammes de sang. . .		1 h. 12.
—	18	—	1400	—	— . . .	1 h. 45.
—	20	—	1500	—	— . . .	1 h. 40.
—	42	—	3200	—	— . . .	2 h. 10.

Enfin rappelons que les quantités de sang capsulaire déversées par minute dans le sang suffisent à maintenir la tension sanguine, puisque ce débit ne descend normalement pas au-dessous de 10 centimètres cubes par minute et que nous avons vu 8 centimètres de plasma centrifugé injectés en quinze secondes, faire passer la pression de 10,6 à 18 pendant plus de deux minutes.

Les recherches faites pour retrouver dans le sang capsulaire la réaction colorante caractéristique de la substance médullaire de la capsule ne nous ont pas donné jusqu'ici des résultats assez nets pour que nous insistions sur ce point.

CONCLUSIONS

Les physiologistes qui s'étaient occupés avant nous de la fonction des capsules surrénales avaient toujours porté leurs recherches sur les mammifères. Les premiers, nous avons étudié la physiologie de ces organes chez les animaux à sang froid.

Les corps surrénaux de la grenouille, décrits par Ecker, sont unis très intimement aux reins : leurs vaisseaux sont communs avec ces organes, on ne peut songer à l'extirpation, mais on réussit à les cautériser sans altérer la fonction rénale. La cautérisation d'une seule capsule n'amène aucun trouble appréciable chez l'animal, la destruction de deux capsules entraîne la mort à brève échéance, trois à quatre jours au plus, suivant la température.

Mais par quel mécanisme la mort se produit-elle?

D'après nos recherches, il s'agit d'une véritable auto-intoxication, l'animal fabriquant des poisons qui sont détruits ou transformés soit dans l'intérieur de la glande, soit par une substance issue de la glande et déversée dans le sang.

Étudiant de plus près le phénomène de l'intoxication, nous sommes arrivés à des conclusions plus précises.

Les capsules surrénales sont des glandes vasculaires sanguines dont l'importance fonctionnelle est manifeste. Leur destruction totale amène fatalement et rapidement la mort. Ce sont des organes chargés de modifier, neutraliser ou détruire des poisons fabriqués sans doute au cours du travail musculaire et qui s'accumulent dans l'organisme après la

destruction des glandes surrénales. Elles produisent en outre une substance dont l'action s'exerce particulièrement sur l'appareil circulatoire.

L'expérience classique de CLAUDE BERNARD sur la grenouille curarisée a pu être répétée par nous avec le sang des animaux acapsulés.

Quant au lieu de formation des produits toxiques que doivent détruire les capsules surrénales, nous pensons qu'il se trouve dans les muscles, attendu que l'extrait alcoolique de muscle est très toxique pour les grenouilles acapsulées et que ces animaux ne résistent pas à la fatigue, fait bien observé depuis par ALBANÈSE et par ABELOUS.

***

Les mêmes recherches ont été poursuivies sur les mammifères : lapins, cobayes et chiens : la destruction d'une seule capsule surrénale n'est pas mortelle; la destruction des deux capsules, au contraire, amène rapidement la mort de l'animal, avec tous les phénomènes décrits par M. BROWN-SÉQUARD : paralysie du train postérieur, puis des muscles respirateurs.

Cette paralysie porte, d'après nos études, sur les plaques terminales motrices : c'est du moins ce que les recherches faites avec le sang des animaux morts à la suite de l'ablation des capsules tendent à établir. Au moment de la mort et même un peu avant, l'excitation du sciatique et du phrénique ne produit aucun effet, alors que les muscles ont conservé, en partie, leur excitabilité. Le sang de ces animaux, injecté à des grenouilles, détermine des phénomènes analogues à ceux de la curarisation.

Chez le chien, la mort arrive dix-sept heures en moyenne après l'extirpation de la seconde capsule. Il suffit de laisser un *onzième* du poids total pour observer la survie.

L'existence de capsules accessoires permet également la survie.

***

Guidé par les conceptions nouvelles sur le rôle antitoxique de certaines glandes et par nos résultats exposés plus haut, nous avons avec Charrin institué des expériences destinées à établir un parallèle entre le rôle de ces organes et celui du foie au point de vue de cette protection antitoxique, rôle mis en évidence dès 1874 pour l'organe biliaire.

Procédant à la façon de Schiff, nous avons recueilli des poids égaux de capsules surrénales, de glande hépatique, de tissu rénal, musculaire, etc. Ces divers tissus, finement pulvérisés aussitôt après la mort, ont été mis en digestion pendant vingt-quatre à quarante-huit heures au contact de volumes égaux d'une solution de nicotine; ces volumes ont oscillé de 20 à 30 centimètres cubes pour 4 à 9 grammes de viscères; le titre de ces solutions a été de 0,5, 1, 1,5, 2 p. 1000. Ces mélanges agités, brassés, ont été filtrés sur ouate et injectés sous la peau ou dans le péritoine, suivant les séries, de nombreux cobayes.

Des résultats déduits d'expériences qui ont porté sur quarante animaux, on peut conclure que les capsules surrénales atténuent autant que le foie les propriétés nocives de la nicotine, peut-être plus que le rein, à coup sûr d'une manière plus marquée que les muscles.

Dans une série d'expériences poursuivies pour étudier la résistance des animaux monocapsulés aux toxines, nous avons constaté avec étonnement que ces animaux présentaient une résistance légèrement supérieure à celle des animaux normaux.

***

L'extrait de capsule surrénale injecté dans la circulation détermine une élévation de pression considérable et passagère, la substance active agissant non pas sur les centres

nerveux centraux, Cybelski, mais sur l'appareil circulatoire : (cœur et vaisseaux), Oliver et Schäfer. Velich (ganglions nerveux), Gottlieb. L'action périphérique est pour nous évidente, sans qu'il nous soit possible de prendre parti pour les partisans de la théorie musculaire ou pour ceux de la théorie ganglionnaire.

L'action de la substance active (sphygmogénine de Frænkel) disparaît très rapidement dans l'organisme des animaux à sang chaud, lentement chez les animaux à sang froid. Mais il suffit de modifier l'activité des échanges chimiques pour amener des changements analogues dans la durée de l'action.

Chez les mammifères refroidis ou simplement curarisés, l'élévation de pressions et le ralentissement du cœur persistent dix à quinze minutes au lieu de quatre minutes, durée maxima observée dans les conditions ordinaires. Chez les tortues chauffées, l'effet cardiaque disparaît en vingt minutes alors que chez l'animal à la température normale il persiste plusieurs heures.

Cette substance active ne saurait être identifiée avec la pyrocatéchine. Elle est beaucoup plus active que cette dernière. Deux dixièmes de milligramme d'extrait sec de substance médullaire de capsule surrénale, par kilogramme d'animal, sont suffisants pour donner lieu à une élévation très nette de pression, alors qu'une dose triple ou quadruple de pyrocatéchine reste sans effet.

L'extrait aqueux de capsule surrénale peut être porté pendant six minutes à une température de 121° sans perdre son efficacité, ni sa solubilité dans l'eau, mais il devient inactif avec une température de 131°.

L'injection dans la veine mésentérique agit comme l'injection poussée dans une veine de la circulation générale, il en est de même de l'injection faite par le bout périphérique d'une artère.

L'extrait capsulaire ne paraît pas pouvoir suppléer la

fonction capsulaire. Les injections faites aux animaux acapsulés n'ont jamais permis de conserver les sujets, on constate simplement une amélioration passagère.

Le traitement des malades addisoniens par l'injection d'extrait capsulaire ou par l'ingestion de glande n'a pas donné jusqu'ici, malgré les quelques observations favorables signalées soit par nous, soit par les cliniciens, des résultats suffisamment nets pour permettre une conclusion.

***

La glande surrénale reçoit une quantité de sang considérable par plusieurs artères. Ce sang s'échappe par un tronc veineux qui, chez le chien, présente des dispositions anatomiques spéciales permettant de le recueillir isolé. Ce sang est rutilant; il offre les caractères du sang artériel. Le dosage de l'oxygène contenu dans ce sang, fait simultanément avec celui du sang des veines, du système général et des artères, permet de prouver ces caractères. S'il est moins oxygéné que le sang de la carotide, le sang de la veine capsulaire est beaucoup plus riche en oxygène que le sang des autres veines. En représentant par 100 le chiffre d'oxygène du sang artériel, on trouve, en effet, environ 50 pour la saphène et 80 à 90 pour la veine capsulaire. Les capsules surrénales rentrent donc dans la voie générale des glandes à fonctions permanentes qui reçoivent un excès considérable de sang artériel.

Cybulsky avait signalé les augmentations de pression artérielle obtenues par l'injection du sang défibriné de la veine capsulaire. Nous avons confirmé ce fait, en montrant avec du sang peptonisé et centrifugé que le liquor seul est actif, le dépôt globulaire ne produisant aucun effet. Enfin le sang, comme l'extrait aqueux de capsule, chauffé à 120° pendant dix minutes conserve encore ses propriétés, et il faut atteindre 134° pour supprimer cette action.

***

Les injections de cultures virulentes, ou de toxines des bacilles pyocyanique et diphtéritique déterminent des lésions graves des capsules surrénales, souvent même ces organes paraissent seuls touchés.

Si l'intoxication entraîne rapidement la mort, les capsules sont simplement hyperhémiées, mais si l'on détermine une intoxication chronique, par l'emploi de faibles doses de toxines à intervalles plus ou moins éloignés, on obtient une hypertrophie considérable, $1^{gr},80$ pour un cobaye de 500 grammes au lieu de $0^{gr},30$, poids moyen des deux capsules normales.

Ces capsules ne présentent plus la réaction caractéristique du tissu capsulaire (coloration vert foncé avec le perchlorure de fer), injectées sous forme d'extrait aqueux dans la circulation veineuse, elles ne produisent plus l'augmentation de pression que l'on obtient avec l'extrait de capsules normales.

Au début de l'intoxication, au contraire, pendant la période d'hyperactivité, on note quelquefois une exagération de l'action tonique de l'extrait sur la pression.

La disparition de la réaction colorante avec $Fe\,Cl^3$ coïncide avec la perte d'activité de l'extrait. Mais nous avons insisté cependant sur la non-identité de la sphygmogénine avec la pyrocatéchine.

***

Malgré notre attention portée sur ce point, nous n'avons jamais ou presque jamais constaté de troubles dans la pigmentation chez nos animaux en cours d'observation. Les rares modifications observées, soit sur les muqueuses, soit sur les poils, étaient si peu caractérisées, se différenciaient si peu de celles que nous avons trouvées chez des animaux non opérés, que nous ne pouvons nous arrêter sur ces faits accidentels.

*
* *

Dans le cours de nos recherches sur les capsules surrénales, nous avons eu l'occasion d'examiner un certain nombre d'addisoniens. Chez ces malades comme chez les animaux acapsulés d'Albanèse et d'Abelous, les tracés de la fatigue pris avec l'ergographe de Mosso sont si caractéristiques qu'ils peuvent être utilisés comme élément de diagnostic dans les cas de mélanodermie suspects. Mais nous n'avons pas voulu dans ce travail de physiologie pure aborder la question de la pathogénie de la maladie d'Addison, question que nous avons déjà traitée dans des articles spéciaux *Maladie d'Addisson* (Dictionnaire de Physiologie) et *Opothérapie surrénale* (Presse médicale du 19 sept. 1896).

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER

Pages.

INTRODUCTION HISTORIQUE. 1

CHAPITRE II

ABLATION DES CAPSULES SURRÉNALES DE LA GRENOUILLE. 11

Anatomie et technique opératoire, 1. — Destruction d'une seule capsule, 14. — Destruction partielle, 14. — Destruction des deux capsules, 15. — Tentative de greffe, 18. — Injection d'extrait capsulaire, 19. — Toxicité du sang des grenouilles acapsulées, 19. — Auto-intoxication, 21. — Toxicité de l'extrait de muscles de grenouilles acapsulées, 24.

CHAPITRE III

ABLATION DES CAPSULES SURRÉNALES CHEZ LE COBAYE ET LE LAPIN . . 27

Anatomie et technique opératoire, 27. — Destruction d'une seule capsule, 32. — Destruction partielle des deux capsules, 35. — Destruction complète, 37.

CHAPITRE IV

ABLATION DES CAPSULES SURRÉNALES CHEZ LE CHIEN. 41

Anatomie et technique opératoire, 41. — Tableau général, 49. — Accidents nerveux éloignés, 52.

CHAPITRE V

Pages.

TOXICITÉ DU SANG DES MAMMIFÈRES ACAPSULÉS. 55

Injection à des grenouilles, de sérum de mammifères acapsulés, 55. — Toxicité du sang des animaux acapsulés pour des animaux de même espèce, 56. — Injection intraveineuse d'eau salée chez les animaux monocapsulés, 61.

CHAPITRE VI

ACTION ANTITOXIQUE DU TISSU DES CAPSULES SURRÉNALES. 65

Action *in vitro*, 65. — Résistance aux toxines des animaux monocapsulés, 67.

CHAPITRE VII

EXTRAIT DES CAPSULES SURRÉNALES. 71

Toxicité de l'extrait, 71. — Tentative d'injection supplétive, 75. — Action de l'extrait sur la circulation, 77. — Effets différents suivant la température interne de l'animal, 80. — Action de la chaleur sur l'activité de l'extrait, 86. — Non-identité de la sphygmogénine et de la pyrocatéchine, 88. — Opothérapie surrénale, 93.

CHAPITRE VIII

ALTÉRATION FONCTIONNELLE DES CAPSULES SURRÉNALES. 101

Lésions des capsules dans les infections expérimentales, 101. — Disparition de la sphygmogénine dans les capsules hypertrophiées, 108.

CHAPITRE IX

LE SANG EFFÉRENT DE LA VEINE CAPSULAIRE. 115

Technique, 115. — Gaz du sang de la veine capsulaire, 117. — Action physiologique du sang capsulaire, 120. — Quantité de sang passant dans les capsules, 125.

CONCLUSIONS 128

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE . . . . . VII-XVI

Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères, Paris. — 31556.

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on or before the date last stamped below.

F187 Langlois, P.
L28 Les capsules
1897 surrénales. 51236

NAME	DATE DUE
Guidery	